

UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK UND THERAPIE DES MORBUS CROHN

Klinische, diagnostische und prognostische Wertigkeit von
Lipoid-A-Antikörpern und CEA-Serumkonzentrationen.
Therapieerfahrungen mit Ampicillin und Glucocorticoiden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Gisela R. Pfaff

München 1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0016

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner)

UNTERSUCHUNGEN ZUR KLINIK UND THERAPIE DES MORBUS CROHN

Klinische, diagnostische und prognostische Wertigkeit von
Lipoid-A-Antikörpern und CEA-Serumkonzentrationen.
Therapieerfahrungen mit Ampicillin und Glucocorticoiden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Gisela R. Pfaff
aus Rosenheim

München 1979

*Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München*

<i>Berichterstatter:</i>	<i>Prof. Dr. J. Eisenburg</i>
<i>Mitberichterstatter:</i>	<i>Prof. Dr. G. Paumgartner</i>
<i>Dekan:</i>	<i>Prof. Dr. W. Spann</i>

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1980



Herrn Prof. Dr. Eisenburg danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Förderung und wissenschaftliche Betreuung während dieser Arbeit.

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Dr. W. Kruis in den Laboratorien der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern in der Zeit vom Februar 1976 bis April 1979 durchgeführt.

Herrn Dr. Kruis sage ich herzlichen Dank; er ermöglichte mir in angenehmer Atmosphäre eine freie Arbeitsweise und unterstützte mich mit Rat und Tat während der Arbeit.

Besonderen Dank spreche ich weiterhin Herrn Dr. P. Schüssler sowie Herrn Privat-Dozent Dr. R. Lamerz für die großzügige Diskussionsbereitschaft aus.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

1	Einleitung	1
2	1. Kapitel	2
3	2. Kapitel	3
4	3. Kapitel	4
5	4. Kapitel	5
6	5. Kapitel	6
7	6. Kapitel	7
8	7. Kapitel	8
9	8. Kapitel	9
10	9. Kapitel	10
11	10. Kapitel	11
12	11. Kapitel	12
13	12. Kapitel	13
14	13. Kapitel	14
15	14. Kapitel	15
16	15. Kapitel	16
17	16. Kapitel	17
18	17. Kapitel	18
19	18. Kapitel	19
20	19. Kapitel	20
21	20. Kapitel	21
22	21. Kapitel	22
23	22. Kapitel	23
24	23. Kapitel	24
25	24. Kapitel	25
26	25. Kapitel	26
27	26. Kapitel	27
28	27. Kapitel	28
29	28. Kapitel	29
30	29. Kapitel	30
31	30. Kapitel	31
32	31. Kapitel	32
33	32. Kapitel	33
34	33. Kapitel	34
35	34. Kapitel	35
36	35. Kapitel	36
37	36. Kapitel	37
38	37. Kapitel	38
39	38. Kapitel	39
40	39. Kapitel	40
41	40. Kapitel	41
42	41. Kapitel	42
43	42. Kapitel	43
44	43. Kapitel	44
45	44. Kapitel	45
46	45. Kapitel	46
47	46. Kapitel	47
48	47. Kapitel	48
49	48. Kapitel	49
50	49. Kapitel	50
51	50. Kapitel	51
52	51. Kapitel	52
53	52. Kapitel	53
54	53. Kapitel	54
55	54. Kapitel	55
56	55. Kapitel	56
57	56. Kapitel	57
58	57. Kapitel	58
59	58. Kapitel	59
60	59. Kapitel	60
61	60. Kapitel	61
62	61. Kapitel	62
63	62. Kapitel	63
64	63. Kapitel	64
65	64. Kapitel	65
66	65. Kapitel	66
67	66. Kapitel	67
68	67. Kapitel	68
69	68. Kapitel	69
70	69. Kapitel	70
71	70. Kapitel	71
72	71. Kapitel	72
73	72. Kapitel	73
74	73. Kapitel	74
75	74. Kapitel	75
76	75. Kapitel	76
77	76. Kapitel	77
78	77. Kapitel	78
79	78. Kapitel	79
80	79. Kapitel	80
81	80. Kapitel	81
82	81. Kapitel	82
83	82. Kapitel	83
84	83. Kapitel	84
85	84. Kapitel	85
86	85. Kapitel	86
87	86. Kapitel	87
88	87. Kapitel	88
89	88. Kapitel	89
90	89. Kapitel	90
91	90. Kapitel	91
92	91. Kapitel	92
93	92. Kapitel	93
94	93. Kapitel	94
95	94. Kapitel	95
96	95. Kapitel	96
97	96. Kapitel	97
98	97. Kapitel	98
99	98. Kapitel	99
100	99. Kapitel	100

INHALTSVERZEICHNIS

1.	<u>Einleitung</u>	Seite	1
2.	<u>Methodik</u>		3
2.1	Patientengut		3
2.1.1	Diagnostik		3
2.1.2	Klinische Daten		3
2.1.3	Aufgliederung des Patientengutes		6
2.2	Crohn's Disease Activity Index		8
2.3	Bestimmung der Lipoid-A-Antikörpertiter mit Hilfe des passiven Hämolysetestes nach Galanos et al		12
2.3.1	Prinzip		12
2.3.2	Material		12
2.3.3	Testverfahren		12
2.4	Bestimmung der Serum-CEA-Konzentrationen mit Hilfe des Radioimmunoassays nach Lamerz und Ruider		14
2.4.1	Prinzip		14
2.4.2	Material		14
2.4.3	Testverfahren		16
2.5	Statistische Methoden der Auswertung		17
2.5.1	Friedman-Test		17
2.5.2	Exakter Test von Fisher		18
3.	<u>Ergebnisse</u>		20
3.1	Auswertung der Therapieergebnisse		20
3.1.1	Allgemeines		20
3.1.2	Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach dem Ausgangszustand und der Therapie vor Beginn der Studie		24

A	Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide	Seite 24
B	Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin	31
C	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
3.1.3	Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Lokalisation der Erkrankung	34
A	Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide	34
B	Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin	38
C	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
3.1.4	Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Dauer der Erkran- kung	40
A	Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide	40
B	Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin	43
C	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
3.1.5	Rezidive während des Therapiezeitraumes	45
3.1.6	Operationen	46
3.1.7	Todesfälle	46
3.2	Auswertung der Lipoid-A-Antikörpertiterbe- stimmungen	47
3.2.1	Allgemeines	47
3.2.2	Ergebnisse des exakten Testes nach Fisher	50
3.2.3	Beschreibung der Lipoid-A-Antikörpertiter- verläufe	54
3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	58
3.3	Ergebnisse der CEA-Serumkonzentrationsbe- stimmungen	67
3.3.1	Allgemeines	67
3.3.2	Ergebnisse des exakten Testes nach Fisher	69

3.3.3	Beschreibung der CEA-Serumkonzentrations- verläufe	Seite 71
3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
4.	<u>Diskussion</u>	80
4.1	Crohn's Disease Activity Index	80
4.2	Therapie des Morbus Crohn	83
4.2.1	Ätiologische Hypothesen zum Morbus Crohn	83
A	Immunpathogenese	83
a	Allergie, Nahrungsmittelenverträglichkeit	83
b	Colon-Antikörper, Antikörper gegen bakte- rielle Antigene	84
c	Reaktionen des zellulären Immunsystems	87
d	Reaktionen des humoralen Immunsystems	91
B	Genetische Faktoren	95
C	Infektiöse Genese	95
D	Vorläufiges immunpathogenetisches Konzept	99
4.2.2	Literaturübersicht über Salazosulfapyridin	99
4.2.3	Literaturübersicht über Azathioprine	108
4.2.4	Literaturübersicht über Ampicillin	113
A	Struktur und physikalisch-chemische Eigen- schaften	114
B	Wirkungsmechanismus	115
C	Pharmakokinetik	115
D	Nebenwirkungen	118
E	Wirkungsspektrum	119
F	Therapeutische Anwendung	121
G	Ampicillin in der Therapie des Morbus Crohn	122
4.2.5	Literaturübersicht über Glucocorticoide	124
A	Allgemeines	124
B	Glucocorticoide in der Therapie des Morbus Crohn	126
C	Glucocorticoide im Rahmen dieser Studie	131
4.2.6	Diskussion der eigenen Therapieergebnisse	132

4.3	<i>Lipoid-A-Antikörpertiter</i>	Seite 137
4.3.1	<i>Literaturübersicht über Lipoid A</i>	137
A	<i>Vorkommen</i>	138
B	<i>Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften</i>	139
C	<i>Gewinnung</i>	141
D	<i>Biologische Wirkungen</i>	141
E	<i>Klinische Bedeutung</i>	144
F	<i>Lipoid A und Morbus Crohn</i>	145
4.3.2	<i>Diskussion der eigenen Ergebnisse</i>	146
4.4	<i>CEA-Serumkonzentrationen</i>	149
4.4.1	<i>Literaturübersicht über CEA</i>	149
A	<i>Eigenschaften und Vorkommen</i>	150
B	<i>Klinische Bedeutung</i>	150
C	<i>Krebs und Morbus Crohn</i>	152
D	<i>CEA und Morbus Crohn</i>	155
4.4.2	<i>Diskussion der eigenen Ergebnisse</i>	156
5.	<u><i>Zusammenfassung</i></u>	160
6.	<u><i>English Summary</i></u>	161
7.	<u><i>Literaturverzeichnis</i></u>	162
8.	<u><i>Lebenslauf</i></u>	223

1. Einleitung - Ein historischer Überblick

Erste Beobachtungen zur Existenz eines Morbus-Crohn-ähnlichen Krankheitsbildes werden aus England und Schottland (300) mitgeteilt. 200 Jahre vor der historischen Erstveröffentlichung von Dr. Burill B. Crohn 1932 (106) ist eine Präparatsbeschreibung von Morgagni (1769) bekannt, die wahrscheinlich auf eine Darmperforation bei Morbus Crohn zurückgeht (359). Im letzten Jahrhundert wurden Fälle von Patienten mit chronischen Enteritiden von Combe und Saunders (99), Abercrombie (2) sowie Fenwick (169) beschrieben, die man, bei Zugrundelegung heutiger Kenntnisse, wahrscheinlich als "Enteritis regionalis" bezeichnen würde. 1907 berichtete Moynihan (362) über den Krankheitsverlauf einer "unbekannten Dickdarm-erkrankung", die mit Symptomen einherging, die denen damals bekannter Enteritiden glichen. Watson-Cheyne resezierte 1912 zum ersten Mal einen Abschnitt des terminalen Ileums mit typischer Crohn'scher Läsion (152). Die pathologischen Veränderungen, die ätiologischen Betrachtungen, die Ansichten über Behandlung und Prognose, die Dalziel 1913 mit der Fallbeschreibung von 6 Patienten mitteilte (108), lassen den Schluß zu, daß er schon damals eine granulomatöse Enteritis von anderen Darmerkrankungen abtrennen wollte.

Die damals weitverbreitete Darmtuberkulose und die akuten und chronischen Appendicitiden hatten vor der Zeit der Antibiotika und der aseptischen Operationstechnik eine so große Bedeutung, daß sie - ebenso wie häufige unklare Infektionen mit Abdominalschmerz und Diarrhoen - die Häufigkeit der Enteritis regionalis verschleierten (105).

Nach intensiven Patientenbeobachtungen veröffentlichten Crohn, Ginzburg und Oppenheimer aus dem Mount Sinai Hospital in New York 1932 die erste Beschreibung eines einheitlichen Krankheitsbildes, welches sie zuerst "Ileitis terminalis", später "Ileitis regionalis" nannten (106). Anhand einer Studie über 14 Fälle wurden die charakteristischen klinischen Symptome und pathologisch-histologischen Befunde mitgeteilt. Die Annahme, die Entzündung befallte akut die Ileoceocalklappe und erstreckte sich dann oralwärts in das terminale Ileum, mußte später korrigiert werden.

Zahlreiche Veröffentlichungen über den Morbus Crohn folgten in den nächsten Jahrzehnten.

1934 beschrieb Kantor die Erkennungszeichen des Morbus Crohn in der Röntgendiagnostik (258). Wells (530) und Cottier (104) erkannten 1952 bzw. 1953 den alleinigen Befall des Colons ohne Dickdarmbeteiligung. Nachdem die histologischen Kriterien an Resektionspräparaten durch Neumann (367, 368) und Lockhart-Mummery und Morson (317, 318) mitgeteilt wurden, wurde das Vorkommen des entzündlichen Prozesses im gesamten Intestinaltrakt deutlich.

Das Krankheitsbild des Morbus Crohn wird auch "Enteritis regionalis" und "Enteritis granulomatosa" genannt. Im angelsächsischen Sprachraum sind "Crohn's Disease of the bowel", "granulomatous disease of the bowel" und "chronic inflammatory bowel disease" gebräuchlich, wobei letztere Bezeichnung auch die Colitis ulcerosa und bisher nicht klassifizierte Fälle miteinbezieht.

In dieser Studie soll aufgrund möglichst treffender Namensgebung vom Morbus Crohn und der "Enteritis regionalis" die Rede sein. Im Unterschied zu mehreren anderen Therapiestudien bei Morbus Crohn über Corticosteroide, Salazosulfapyridin oder Azathioprine, die aufgrund vor allem empirischer Erkenntnisse eingesetzt werden, wird hier eine Therapie mit Glucocorticoiden in der Absicht rasch einsetzender antiinflammatorischer Wirkung und der Langzeittherapie mit Ampicillin aufgrund des Konzeptes einer Endotoxinwirkung im Krankheitsgeschehen des Morbus Crohn beschrieben.

Die mögliche Wirkung der Endotoxine und der Zusammenhang mit klinischen Merkmalen wird anhand der Verläufe der Lipoid-A-Antikörpertiter untersucht.

Als weiterer Parameter, der für die Beurteilung des Krankheitszustandes, insbesondere aber auch für das Problem der malignen Entartung bei Morbus Crohn entscheidend sein könnte, werden die CEA-Serumspiegel gemessen und deren Verläufe diskutiert.

2. Methodik

Bei einem Patientengut mit der Diagnose Morbus Crohn wurden Verlaufsmessungen über einen bestimmten Zeitraum durchgeführt.

Die Aktivität der Erkrankung wird in Bezug gesetzt zu der Kombinationstherapie aus Ampicillin und einem Glucocorticoidpräparat bzw. zu einer alleinigen Therapie mit Ampicillin. Ebenfalls gemessen und im Verlauf mit der Krankheitsaktivität verglichen wurden die Lipoid-A-Antikörpertiter sowie die Serumkonzentrationen des carcinoembryonalen Antigens (CEA).

2.1 Patientengut

29 Patienten mit Morbus Crohn - 15 Männer und 14 Frauen - wurden über einen Zeitraum von mindestens einem Monat und höchstens 48 Monaten beobachtet (im Durchschnitt 17,2 Monate). Sie kamen durchschnittlich achtmal (mindestens zweimal, maximal achtzehnmal) zur Kontrolle in die gastroenterologische Ambulanz der Klinik bzw. wurden während eines stationären Aufenthaltes untersucht.

2.1.1 Diagnostik

Die Diagnose "Morbus Crohn" wurde nach den Kriterien von Kyle (300) gestellt, nach denen 2 von 4 Parametern - Anamnese, histologische, makroskopisch-endoskopische und radiologische Befunde - zutreffen müssen.

Bei 29 Patienten trugen Anamnese und klinischer Verlauf, bei 23 der radiologische Befund, bei 20 die endoskopischen und bei 27 die histologischen Ergebnisse zur Diagnosestellung bei.

Die genaue Aufschlüsselung der Befunde ist aus den Tabellen 1 - 6 unter 2.1.2 ersichtlich.

2.1.2 Klinische Daten

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 27,3 Jahre bei einer Spannweite von 16 bis 62 Jahren. Die Krankheitsdauer vom Auftreten der ersten, vermutlich dem Morbus Crohn zuschreibbaren Symptome bis April 1978 reichte von 6 Monaten bis 21,8 Jahren (im Durchschnitt 6,7 Jahre); die

Krankheitsdauer bis zur endgültigen Diagnose betrug durchschnittlich 34 Monate (ein Monat bis 11 Jahre).
Die Häufigkeit der verschiedenen Krankheitslokalisationen, der klinischen Symptome und der aufgetretenen Komplikationen im Patientengut sind aus den Tabellen 1 - 3 ersichtlich.
Wurde ein Befall mindestens einmal bei einem Patienten festgestellt bzw. trat bei einem Patienten im Krankheitsverlauf eines der aufgezählten Symptome mindestens einmal auf, so erscheinen diese Patienten in den Tabellen. Mehrfacherhebungen treten in den Tabellen 1 - 6 nicht in Erscheinung.

Tab. 1 Lokalisation der Enteritis regionalis bei 29 Patienten.
Erhebung der Befunde durch radiologische, endoskopische und histologische Diagnostik

Isoliert Ileum	0	gleichzeitiger Befall von:	
Isoliert Colon	2 (6,9%)	Ileum und Colon	4 (13,8%)
Isoliert Sigma	0	Ileum, Colon und Sigma	3 (10,3%)
Isoliert Rectum	0	Ileum, Colon, Sigma und	
Isoliert Anus	0	Rectum	3 (10,3%)
		Ileum, Colon, Sigma, Rectum	
		und Anus	17 (58,6%)

Tab. 2 Klinische Symptomatik bei 29 Patienten mit Enteritis regionalis

Diarrhoe	28 (96,5%)	Bauchschmerz	25 (86,2%)
Obstipation	8 (27,6%)	Walze	6 (20,7%)
Anämie	28 (96,5%)	Untergewicht > 10%	23 (79,3%)
		(bestimmt nach 132)	

Tab. 3 Komplikationen bei 29 Patienten mit Enteritis regionalis

Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum)		Iritis, Uveitis	3 (10,3%)
		Anale Symptomatik (Fisteln, Fissuren, Abszesse, Ulcera)	
	6 (20,7%)		
Gelenkbeschwerden	18 (62,1%)		
Fisteln	19 (65,5%)		
		Fieber	14 (48,3%)
			20 (69,0%)

Die diagnostischen Befunde aus Röntgenuntersuchung, Endoskopie und Histologie sind in den Tabellen 4 - 6 aufgeschlüsselt dargestellt.

Tab. 4 Radiologische Befunde bei 23 Patienten mit Enteritis regionalis

Stenosen	15 (65,2%)
Umschriebener Befall	13 (56,6%)
Fisteln	12 (52,2%)
Pflastersteinrelief	8 (34,8%)
Ulcerata	6 (26,1%)
Polypen	4 (17,4%)
Divertikel	3 (13,0%)

Tab. 5 Endoskopische Befunde bei 20 Patienten mit Enteritis regionalis

Ulcerata	17 (85,0%)
Umschriebener Befall	14 (70,0%)
Fisteln	13 (65,0%)
Stenosen	6 (30,0%)
Pseudopolypen	5 (25,0%)
Polypen	4 (20,0%)
Fissuren	4 (20,0%)
Erosionen	2 (10,0%)
Divertikel	1 (5,0%)

Tab. 6 Histologische Befunde bei 27 Patienten mit Enteritis
regionalis

Unspezifische, chronische Entzündung	26 (96,3%)
Nekrosen	15 (55,6%)
Granulome	13 (48,2%)
Ulcera	5 (18,5%)
Polypen	3 (11,1%)
Kryptenabszesse	1 (3,7%)
Stenosen	1 (3,7%)
Fisteln	1 (3,7%)

2.1.3 Aufgliederung des Patientengutes

Die Patienten wurden bei nahezu jeder ambulanten bzw. stationären Kontrolle einer körperlichen Untersuchung mit Blutentnahme unterzogen. Aus Tab. 7 geht hervor, welche Patienten in die nachfolgend erläuterten einzelnen Teile der Verlaufsstudie einbezogen wurden.

Die unterstrichenen Patienten erhielten als Therapie allein Ampicillin, die nicht unterstrichenen die Kombinationstherapie aus Ampicillin bzw. Cephalexin und einem Glucocorticoidpräparat. Kreuze in Klammern besagen, daß die Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmungen bzw. die CEA-Serumkonzentrationsmessungen bei den jeweiligen Patienten nur einmal durchgeführt wurden und nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt wurden.

Tab. 7 Aufgliederung des Patientengutes für die jeweiligen
Teile der Studie

Name	CDAI	Therapie	Antikörper gegen Lipoid A	CEA
1.M.B. m	+	+	+	+
2.D.E. w	+	+	+	+
3.F.F. <u>m</u>	+	+	+	+
4.B.F. w	+	+	+	+
5.M.F. w	+	-	+	+
6.W.G. m	+	+	+	+
7.A.G. w	+	+	(+)	+

Fortsetzung Tab. 7

Name	CDAI	Therapie	Antikörper gegen Lipoid A	CEA
8. S.H. w	+	+	+	+
9. <u>I.H. w</u>	+	+	+	+
10. Ch.K.w	+	+	+	+
11. E.K. m	+	+	+	+
12. <u>S.H. m</u>	+	+	+	+
13. W.K. m	+	+	+	+
14. S.L. m	+	+	+	+
15. M.M. w	+	+	+	+
16. <u>F.L. m</u>	+	+	+	(+)
17. B.M. w	+	+	+	+
18. <u>D.M. m</u>	+	+	+	+
19. <u>Th.M. m</u>	+	+	+	+
20. U.P. w	+	+	+	+
21. H.P. m	+	+	(+)	(+)
22. S.P. w	+	+	+	+
23. U.R. m	+	+	+	(+)
24. W.R. m	+	+	+	+
25. D.S. m	+	+	+	+
26. B.Sch.w	+	+	+	+
27. M.St.w	+	+	+	+
28. G.U. m	+	+	+	+
29. A.T. w	+	+	+	+
	29	28	29	29
	15m, 14w	15m, 13w	15m, 14w	15m, 14w

Die Patienten erhielten z.T. unterschiedliche Therapien während verschiedener Zeiträume, die aus Tab. 8 unter 3.1.1 ersichtlich sind. Einen Überblick über die verabreichten Medikamente und ihre Dosierungen während des Krankheitsverlaufes geben schematisch auch die Abbildungen 3 - 31 unter 3.2 im Anhang.

Für die Therapiestudie ausgewertet wurden nur die Zeiträume,

in denen die Patienten entweder die antibiotische Kombinationstherapie mit Ampicillin oder Cephalexin (1,5 oder 3 g) und Glucocorticoiden (20 mg in absteigender Dosierung) oder nur Ampicillin erhielten.

2.2 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn während einer Woche vor den Untersuchungsterminen wurde der Crohn's Disease Activity Index, kurz CDAI oder Aktivitätsindex, von Best et al (46) aus der National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) verwendet.

Das Schema zur Erstellung des CDAI wurde übersetzt und bildete die Grundlage sämtlicher Berechnungen:

Abb. 1

SCHEMA ZUR ERSTELLUNG EINES AKTIVITÄTSINDEXES BEI MORBUS CROHN

(in Anlehnung an den "Crohn's Disease Activity Index" von Best et al., Denver, 1976)

	Tage	1	2	3	4	5	6	7	Summe	Faktor	
I	Zahl flüssiger oder weicher Stühle										
II	Bauchschmerzen										
	0 = keine										
	1 = mild										
	2 = mäßig										
	3 = unerträglich										
III	Subjektives Allgemeinbefinden										
	0 = sehr gut										
	1 = mäßig										
	2 = reduziert										
	3 = ziemlich schlecht										
	4 = schwerkrank										
IV	Komplikationen										
	0 = nein										
	1 = ja										
	- Gelenksbeschwerden (Arthritis, Arthralgie)	☐									
	- Ir-itis, Uveitis	☐									
	- Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, aphthöse Stomatitis)	☐									
	- Anal fissur, -fistel, -abszess	☐									
	- Fistel	☐									
	- Fieber über 38°C während der letzten Woche	☐									x 20 =
V	Einnahme von Opialen zur Therapie der Diarrhoe										
	0 = nein										
	1 = ja										x 30 =
VI	Abdomineller Tastbefund einer "Masse"										
	0 = nein										
	2 = fraglich										
	5 = ja										x 10 =
VII	Hämatokrit										
	a: 47 - Mkt										x 6 =
	f: 42 - Mkt										x 6 =
VIII	Körpergewicht	☐									
	Prozentuale Gewichtsdiffrenz										
	Normalgewicht	☐									
											x 1 =
											Aktivitätsindex

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, haben die Punkte 2 und 3 subjektiven Charakter. Obwohl hier subjektive Kriterien in eine objektive Punkteskala eingehen und demnach Fehlerquellen beinhalten, wurden sie dennoch beibehalten, da gerade diese Parameter zur Einschätzung des Krankheitsbildes unerlässlich sind. Zur möglichst genauen Erfassung der Variablen 1 und 3 wurde die Mitgabe eines Handzettels empfohlen, der die Patienten zur Eigendokumentation veranlassen sollte.

Abb. 2 CDAI-Schema für Patienten

Herr/Frau/Frl. geb.
 Klinik Behand. Arzt
 Letzter Termin Nächster Termin

Bitte füllen Sie das Schema täglich vor dem Schlafengehen aus! Ihre Angaben sollen uns helfen, Ihren Gesundheitszustand während der letzten 7 Tage vor Ihrem Untersuchungstermin möglichst genau zu erfassen!

		Siebentagesübersicht								Untersuchungstermin
		1	2	3	4	5	6	7	8	
I	Zahl flüssiger oder weicher Stühle									
II	Haben Sie heute Bauchschmerzen gehabt?									
	0 = nein/ 1 = mild/ 2 = mäßig/ 3 = unerträglich									
III	Wie fühlen Sie sich heute allgemein?									
	0 = sehr gut, gut/ 1 = mäßig/ 2 = reduziert/ 3 = ziemlich schlecht/ 4 = schwerkrank									

Folgende Erklärungen zur Erstellung des CDAI müssen noch gegeben werden:

- ad 1. Bei stationärem Aufenthalt waren meistens genaue Aufzeichnungen über die Stuhlfrequenz vorhanden. Kam ein Patient zur ambulanten Kontrolle, waren seine Angaben maßgebend. Bei Schätzungen wurden die Werte gleichmäßig verteilt: Die Angabe 3 - 4/die ergab 3 x 4/die und 4 x 3/die.
Bei mäßigem Befinden des Patienten ohne Angabe der Stuhlfrequenz wurde die Häufigkeit 1/die, bei reduziertem 2 - 3/die angenommen. Erhielt man keine Auskunft bei gutem bis sehr gutem Befinden, so erfolgte kein Eintrag.
- ad 2. Das Symptom "Bauchschmerzen" wurde nur absolut pro Tag gewertet (ja/nein); mehrere Attacken an einem Tag treten nicht in Erscheinung. Bei keiner Angabe und gutem Befinden erfolgte wiederum kein Eintrag, bei mäßigem Befinden die Annahme milder Schmerzen, und bei reduziertem Zustand nahm man milde bis mäßige Schmerzen an.
- ad 3. Da eine Unterscheidung im Befinden zwischen "sehr gut" und "gut" von vielfältigen subjektiven Faktoren überlagert ist, erfolgte keine Trennung. Die individuellen Angaben "na ja" und "es geht so" fallen unter die Wertung "mäßig". Die Beurteilungen 3 und 4 erforderten in der Regel sowieso stationären Aufenthalt und waren gut beurteilbar.
- ad 4. Gelenkbeschwerden, z.B. Arthralgien, wurden immer angerechnet, wenn sie nicht nachweisbar anderer Genese waren.
- ad 5. Dieser Punkt entfällt durchweg, da kein Patient zu keiner Zeit Opiate zur Therapie der Diarrhoe erhielt.
- ad 6. Die sogenannten "Walzen" waren als derbe Tumoren tastbar. Der Befund war fraglich, wenn Verdacht bestand, aber wegen Abwehrspannung, Dehnungsschmerz, Vernarbungen, etc. nicht sicher beurteilbar war.

- ad 7. Als Normwert wurde für Männer ein Hkt von 47%, für Frauen von 42% angenommen. Bei größeren Werten (Polycytose) erfolgte Subtraktion (negativer Wert). Wurde der Hkt einmal nicht ermittelt, setzte man den Mittelwert aus vorheriger und folgender Untersuchung ein. Bei kleineren Differenzen ($\leq 5\%$) wurde der Hkt vernachlässigt.
- ad 8. Das Standardgewicht nach Alter, Größe und Geschlecht wurde der Normwerttabelle der "Build and Blood Pressure Study" der Society of Actuaries, Chicago 1959, entnommen (132). Übergewichtswerte wurden subtrahiert. Wurde ein Patient bei einer Untersuchung einmal nicht gewogen, wurde der Mittelwert aus vorheriger und folgender Untersuchung eingesetzt, bei sehr kleinen Werten ($\leq 5\%$) vernachlässigt.

Der CDAI wurde bei 29 Patienten über einen Zeitraum von 1 bis 48 Monaten (im Durchschnitt 17,2 Monate, 499 Patientenmonate) ermittelt. Die insgesamt 245 Bestimmungen verteilten sich im Durchschnitt auf 8 bis 9 Bestimmungen pro Patient (2 - 18 Bestimmungen). Die Abstände der Untersuchungstermine und damit der Erstellungen des CDAI betrugen durchschnittlich 2,2 Monate bei einem Maximum von 15 Monaten und einem Minimum von einer Woche.

Best und Mitarbeiter teilten die Aktivität des Morbus Crohn in die Grade "quiescent", "active" und "extremely severe disease" entsprechend den Grenzen bei 150 und 450 Punkten ein. In dieser Studie wurden Krankheitszustände mit einem CDAI ≤ 150 einer ruhenden Phase, solche mit einem CDAI > 150 einer aktiven Phase zugeordnet. Die genauen Verläufe der Krankheitsaktivität, in Bezug gesetzt zur Zeit, zur Therapie, zu den Messungen der Lipoid-A-Antikörpertiter und den CEA-Serumkonzentrationen, sind aus den Abbildungen 3 - 31 unter 3.2 im Anhang und den Abbildungen 32 - 57 unter 3.3 im Anhang ersichtlich. Genaue Angaben über Häufigkeit und Abstände der CDAI-Erstellungen pro Patient sind in der Tab. 8 unter 3.1.1 aufgeführt.

2.3 Bestimmung der Lipoid-A-Antikörpertiter mit Hilfe des passiven Hämolysetestes nach Galanos et al (187)

2.3.1 Prinzip

Mit Lipoid-A-OH beschichtete Schafererythrocyten kommen im Gegensatz zu unbeschichteten Schafererythrocyten bei Zugabe von Lipoid-A-Antikörpern zur Hämolyse. Diese Reaktion ist komplementabhängig. Man bezeichnet den Vorgang als passive Hämolyse.

2.3.2 Material

- Gepufferte physiologische NaCl-Lösung (PBS), pH 7,2:

NaCl	3,6 g
Na ₂ HPO ₄	0,74 g
Na ₂ HPO ₄ (H ₂ O)	0,89 g
KH ₂ PO ₄	0,215 g
Acqua dest. ad 500 ml	
- Frisches defibriniertes Hammelblut
- Lyophilisiertes Meerschweinchen-Komplement (Fa. Behring)
- Lipoid-A-OH (Max-Planck-Institut für Immunologie, Freiburg) in einer Stammlösung von 2 mg/ml
- Veronalpuffer, pH 7,3

2.3.3 Testverfahren

Zur Beschichtung der Schafererythrocyten mit Lipoid A eignet sich seine alkalisierte Form besonders gut, das sog. Lipoid-A-OH, das chemisch stabil ist und dieselben immunologischen Eigenschaften wie Lipoid A besitzt.

- Präparation des Antigens:

Hammelerythrocyten werden mit PBS mindestens dreimal ausgewaschen, bis der Überstand nicht mehr hämolytisch erscheint. 0,2 ml des so gewonnenen Erythrocytensediments werden mit 25 mcl der Lipoid-A-OH-Stammlösung unter Zugabe von etwa 5 ml PBS 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert.

Zur Kontrolle werden 0,2 ml Erythrocyten-Sediment mit reinem PBS ohne Lipoid-A-OH versehen.

Nach dreimaligem Auswaschen mit PBS werden beide Erythrocytensedimente in je 40 ml Veronalpuffer aufgeschwemmt.

- Präparation des Patientenserums:

Das mittels Venenpunktion gewonnene Patientenblut wird zentrifugiert und das überstehende Serum weiterverarbeitet. Zur Elimination der normalerweise im menschlichen Serum vorhandenen Aktivität gegen Schafererythrocyten wird jeweils 1 ml Patientenserum mit 0,2 ml Schafererythrocytensediment 30 Minuten im Eisbad absorbiert. Dann werden die Erythrocyten abzentrifugiert. Vom überstehenden Serum werden auf Mikrotiterplatten pro Patient je 2 Serumverdünnungsreihen angefertigt.

Hierzu werden pro Reihe 50 mcl Serum verwendet, die bei jedem Verdünnungsschritt in jeweils 50 mcl Veronalpuffer verdünnt werden.

- Reaktion:

Für jedes Patientenserum werden nun in der einen Verdünnungsreihe in jedes Reaktionsgefäß 50 mcl der mit Lipoid-A-OH beschichteten Erythrocytensuspension gegeben, während in die Reaktionsgefäße der anderen Verdünnungsreihe je 50 mcl der unbeschichteten Erythrocytensuspension gegeben werden.

Unter Zugabe von 25 mcl einer in Veronalpuffer verdünnten Meeresschweinchen-Komplementlösung (1 Teil Komplement, 9 Teile Veronalpuffer) beginnt die Hämolyse.

Nach 1 Stunde Inkubation bei 37°C (Brutschrank) kann das Ergebnis abgelesen werden.

Eine Hämolyse kann nur dann als spezifisch für Lipoid-A-Antikörper angesehen werden, wenn die Kontrollreihe keinerlei Reaktion zeigt. Ein Antikörper-Nachweis ist dann gegeben, wenn eine spezifische Hämolyse stattfindet. Aufgrund des untersuchten Normalkollektivs (siehe Tab. 29 unter 3.2.1) werden Lipoid-A-Antikörpertiter $> 1:16$ ($\hat{=}$ Titerstufe 3) als pathologisch gewertet.

2.4 Bestimmung der Serumkonzentrationen des carcino- embryonalen Antigens (CEA) mittels Radioimmunoassay nach der Methode von Lamerz und Ruider (307)

2.4.1 Prinzip

Da eine direkte Bestimmung von CEA in Körperflüssigkeiten oder Organhomogenaten an seiner geringen Konzentration scheitert, wendet man den radioimmunologischen Substanznachweis an. Der kompetitive Doppelantikörpertest beruht auf Konkurrenz radioaktiv markierten und unmarkierten Antigens (CEA) um seine spezifischen Antikörper nach dem Prinzip der Isotopenverdünnung (Sättigungsanalyse). Der Antikörper muß in den durch die Isotopen gegebenen Proportionen mit markiertem und unmarkiertem Antigen gesättigt sein. Als Ergebnis dieser Konkurrenz nimmt die Radioaktivität des Antigen-Antikörper-Komplexes in gleicher Weise ab, wie die Konzentration des unmarkierten, nachzuweisenden CEA im Versuchsansatz zunimmt. Um den Antigen-Antikörper-Komplex sichtbar zu machen, vergrößert man ihn durch weitere Ankopplung eines Anti-Anti-Körpers. Nach anschließender Trennung der freien von den gebundenen Fraktionen kann die gesuchte Konzentration auf einer Eichkurve abgelesen werden.

2.4.2 Material

- RIA-Verdünnungspuffer, pH 8,2:

0,01 M Phosphatpuffer	1 l
Bovines Serum-Albumin	10 g
EDTA-Titriplex	3,722 g
NaCl	8,766 g

Mittels pH-Meter stellt man durch Zugabe von 1 N NaOH auf pH 8,2 ein.

- Human-Serum:

Patientenserum mit der bekannten CEA-Konzentration 0 ng/ml, tiefgefroren aufbewahrt.

- CEA-Standard:

320 ng eines eigenen CEA-Standard, der an einem Standard der Fa. Hoffmann-La-Roche geeicht wurde.

Zu einer Verdünnungsreihe (320 ng - 1,25 ng) legt man in 8 Röhrchen ($G_2 - G_{10}$) 0,5 ml RIA-Puffer, pH 8,2, vor, gibt in das Röhrchen G_2 0,5 ml Standard und pipettiert immer 0,5 ml bis zum letzten Röhrchen über (geometrische Verdünnung 1:10 $G_2 - 1:258 G_{10}$).

- Gereinigtes CEA:

CEA wurde aus primären Adenocarcinomen des Colons mittels einer modifizierten Perchlorsäure-Extraktionsmethode gewonnen (307) und säulenchromatographisch (Seph. 6 B, Sephadex G 200) und durch Immunadsorption (CNBr-akt. Sepharex 48) gereinigt.

- ^{125}J -CEA:

Gereinigtes CEA wird nach der Chloramin-T-Methode nach Hunter mit kommerziellem ^{125}J mit der spezifischen Bindungsaktivität von ca 25 mCi/mcg Protein markiert. Auf 5 - 10 mcg CEA kommt dabei ein Verbrauch von 0,3 mCi ^{125}J . Das ^{125}J -CEA wird in der Endverdünnung in 10ml-Portionen (100 mcl/Röhrchen $\approx 20 - 25\ 000$ Cpm) tiefgefroren aufbewahrt und vor dem eigentlichen Testverfahren 1:200 mit Kaninchen-serum der Fa. Behringwerke verdünnt.

- Sog. erster Antikörper:

Hochtitrige Anti-CEA-Seren wurden durch Immunisierung von Neuseeland-Kaninchen mit immunologisch reinem CEA gewonnen. Durch Absorption mit Normalserum, Colonschleimhaut- und Lungengewebsnormalextrakt und mit A/B-Erythrocyten wurden sie monospezifisch gemacht und schließlich an DEAE-Cellulose gereinigt. Nach einer Verdünnung von 1:1000 werden die Seren tiefgefroren und kurz vor dem Testverfahren nochmals mit RIA-Puffer ca 1:100 (Endverdünnung 1:80 000 - 1:120 000) verdünnt.

- Sog. zweiter Antikörper:

Anti-Kaninchen-Globulin-Serum "forte" von der Ziege der Fa. Behringwerke (ab Herbst 1976 eigene Ziege, immunisiert mit IgG von Kaninchen). Das Anti-Anti-Serum wird 1:10 - 1:20 mit RIA-Puffer verdünnt.

Die angegebenen Kleinstmengen in mcl wurden mit Eppendorf-Pipetten vorgegeben. Die verwendeten Polystyrol-Röhrchen hatten die Ausmaße 12 x 55 mm.

2.4.3 Testverfahren

- a) Wie für die Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmung wurden von jedem Patienten zu den angegebenen Terminen ca. 2 ml Blut mittels Venenpunktion gewonnen. Das durch Zentrifugation (3000 U/min; 10 min) erhaltene Serum wurde zur Erstbestimmung frisch verwendet, der Rest tiefgefroren für spätere Kontrollbestimmungen aufbewahrt.

Nach folgendem Pipettierschema wurde bei der Präparation von 2 x 5 Röhrchen (Doppelbestimmung) vorgegangen (alle Angaben in mcl):

Röhrchen	A/Totals	B/N-Wert	C/Standard	D/O-Wert	E/Probe
Human-Serum	-	-	200	200	-
RIA-Puffer	-	400	-	100	100
Standard	-	-	100	-	-
Probe	-	-	-	-	200
1. Antikörper	-	-	100	100	100

Nach Mischung der Reagentien auf dem Vortex-Mischer erfolgt eine fünfstündige Vorinkubation bei 37°C im Brutschrank.

- b) In jedes Röhrchen werden 100 mcl verdünntes, mit ^{125}J markiertes CEA pipettiert. Nach gutem Durchmischen werden die Reaktionsgefäße 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- c) In die Röhrchen C - E werden 100 mcl des 2. Antikörpers gegeben und wiederum 24 Stunden inkubiert. Nach anschließender Zentrifugation (3000 U/min; 30 min) wird dekantiert, der Überstand verworfen und die Glaswand mit Filterpapier gereinigt.
- d) Zählung mit dem Gamma-Zähler: Jedes Röhrchen wird auf zwei Kanälen gezählt, so daß pro Patient 4 Werte erhalten werden. Die Anzahl der "counts" pro Röhrchen ist dabei umgekehrt proportional zur CEA-Konzentration.

Nach der rechnerischen Auswertung im Logit-Log-Verfahren und mittels einer Standardkurve kann die CEA-Konzentration im Patientenserum ermittelt werden.

Mit dieser Methode wird eine Meßgenauigkeit von 2 ng/ml erzielt. Aufgrund der CEA-Serumkonzentrationsbestimmungen an einem Normalkollektiv (siehe unter 3.3.1) wurden CEA-Serumkonzentrationen über 3 ng/ml als pathologisch gewertet.

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Friedman-Test (239, 425)

Die statistische Auswertung der Therapieergebnisse erfolgte mittels des Friedman-Testes (Rangvarianzanalyse), der mehrere verbundene Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz miteinander vergleicht: n Individuen werden unter k Bedingungen untersucht. Die Unabhängigkeit der Daten wird im Friedman-Test durch Rangzuteilung innerhalb der Versuchseinheiten hergestellt. Der Test setzt Balancierung voraus.

Um die Therapieergebnisse der n Patienten in dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, wurden 6 zeitliche Gruppen $CDAI_0 - CDAI_5$ entsprechend den k Bedingungen gebildet:

$CDAI_0$ = 1. Wert zu Beginn der Studie
 $CDAI_1$ = Wert 3 Monate nach Beginn der Studie
 $CDAI_2$ = Wert 6 " " " "
 $CDAI_3$ = Wert 12 " " " "
 $CDAI_4$ = Wert 18 " " " "
 $CDAI_5$ = Wert 24 " " " "

Es wurde dabei der der zeitlichen Zäsur am nächsten gelegene CDAI-Wert verwendet. Die Festlegung auf die genannten zeitlichen Grenzen erfolgte in ungefährender Übereinstimmung mit Therapiestudien anderer Autoren und orientierte sich an den jeweiligen zeitlichen Abständen der CDAI-Bestimmungen.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapiezeiträume werden nicht von jedem Patienten alle 6 Bedingungen erfüllt: Es erfolgte deshalb eine Aufteilung in nach Patientenzahl und zeitlichen Bedingungen unterschiedliche Auswertungsgruppen I - V, wie aus den Schemata unter 3.1.2, 3.1.3 und 3.1.4 ersichtlich ist. Aus diesem

Grund ist eine Unabhängigkeit der Auswertungsgruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten nicht mehr gewährleistet. Verschiedene Patienten treten daher in mehreren Auswertungsgruppen in Erscheinung (siehe Tab. 12 - 14 unter 3.1.2, Tab. 19 unter 3.1.3 und Tab. 24 - 25 unter 3.1.4).

Die Nullhypothese H_0 muß wie folgt formuliert werden: Alle abhängigen Stichproben stammen aus einer Grundgesamtheit, eine eindeutige Tendenz der CDAI-Werte in den einzelnen Auswertungsgruppen existiert nicht.

Die Alternativhypothese H_1 besagt, daß ein Unterschied der CDAI-Werte der Auswertungsgruppen zu den Zeitpunkten $CDAI_0 - CDAI_5$ besteht, der nicht mehr als zufällig betrachtet werden kann.

H_0 kann abgelehnt werden, wenn der Fehler 1. Art eine Häufigkeit von nicht mehr als 1% aufweist ($p \leq 0,01$). H_1 kann daher mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% angenommen werden. Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit lediglich auf dem 5%-Niveau, so soll das Resultat als statistisch auffällig bezeichnet werden.

Der beschriebene statistische Test kann aufgrund des vorhandenen Patientengutes nicht beweisend sein. Die Ergebnisse der dennoch zum Zweck der Hypothesengenerierung gerechneten Rangvarianzanalyse nach Friedman haben deshalb nur deskriptiven Charakter.

2.5.2 Exakter Test von Fisher (240, 425)

Für die Verlaufsbeobachtung zweier Parameter (Lipoid-A-Antikörpertiter bzw. CEA-Serumkonzentrationen mit dem CDAI) in Abhängigkeit von der Zeit wurde der exakte Test von Fisher für den Vergleich der Grundwahrscheinlichkeit zweier Binomialverteilungen aufgrund kleiner Stichprobenumfänge verwendet. Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Lipoid-A-Antikörpertitern bzw. CEA-Serumkonzentrationen und dem CDAI wurden die Daten zunächst in normale und erhöhte Werte geteilt. Dabei wurden folgende Grenzen festgelegt:

- CDAI bei ruhender Krankheitsaktivität < 150 ($\hat{=}$ niedriger CDAI) /
CDAI bei erhöhter Krankheitsaktivität > 150 ($\hat{=}$ erhöhter CDAI)

- Lipoid-A-Antikörpertiter normal ($\leq 1:16$ $\hat{=}$ Titerstufe 3) / Lipoid-A-Antikörper erhöht ($>1:16$)
- CEA-Serumkonzentrationen normal (≤ 3 ng/ml) / CEA-Serumkonzentrationen erhöht (>3 ng/ml)

Diese beiden Merkmalsausprägungen der jeweiligen Parameter wurden in Vierfeldertafeln zu den gleichen Zeitpunkten $CDAI_0$ - $CDAI_5$, wie unter 2.5.1 beschrieben, einander gegenübergestellt. Die Berechnung der Vierfeldertafeln erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher.

Die Nullhypothese H_0 lautet, daß die Wahrscheinlichkeit für die unabhängige Verteilung der Parameter gleich ist. Die Alternativhypothese H_1 sagt aus, daß die gleich- oder gegensinnige Erniedrigung bzw. Erhöhung der beiden Merkmale mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auftritt.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der Therapieergebnisse

3.1.1 Allgemeines

29 Patienten mit Morbus Crohn wurden verschiedenen lange Zeiträume beobachtet, wobei der Aktivitätsgrad ihrer Erkrankung in unterschiedlichen Abständen anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI, siehe 2.2) beurteilt wurde. 28 Patienten erhielten zur Behandlung des Morbus Crohn eine medikamentöse Therapie.

Im Rahmen dieser Studie soll ermittelt werden, ob und wie sich der Krankheitsverlauf unter der Kombinationsbehandlung eines Antibiotikums (Ampicillin = Binotal^R oder Cephalexin = Oracef^R) und eines Glucocorticoidpräparates (6-alpha-Methylprednisolon = Urbason^R, Prednisolon = Decortin-H^R oder Fluocortolon = Ultra-lan^R) oder unter der alleinigen Therapie mit Ampicillin verhält.

Diese Therapie wurde aufgrund eigener Erfahrungen und der Möglichkeit der Krankheitsbeeinflussung durch Endotoxine (siehe 4.2.1) verordnet. Wegen des zahlenmäßig geringen Patientengutes wurde keine Vergleichsgruppe aufgestellt. Der alleinige Maßstab für die Beurteilung des Therapieerfolges war der beschriebene CDAI.

Der CDAI wurde bei 29 Patienten insgesamt 245mal während 499 Patientenmonaten durchschnittlich 8,5 mal pro Patient, ermittelt. In diesem Zeitraum erhielten die Patienten nacheinander unterschiedliche Medikamente bzw. Kombinationstherapien. Eine genaue Übersicht über Beobachtungs- und Therapiezeitraum, Anzahl der CDAI-Bestimmungen, Abstände der CDAI-Bestimmungen und verordnete Medikamente ist aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich.

Tab. 8 Übersicht: CDAI und Therapie

Zeit	= Beobachtungszeitraum in Monaten (m)
n	= Anzahl der CDAI-Bestimmungen
Abstand mi	= Mindestabstand zweier CDAI-Bestimmungen in Monaten
Abstand ma	= Maximaler Abstand zweier CDAI-Bestimmungen in Monaten
Abstand ϕ	= Durchschnittlicher Abstand zweier CDAI-Bestimmungen in Monaten
B	= Binotal ^R
U	= Urbason ^R
Ul	= Ultralan ^R
O	= Oracef ^R
DH	= Decortin-H ^R
A	= Azulfidine ^R

Pat.	CDAI					Therapiedauer										
	Zeit (m)	n	Abstand(m)			B	B	B	O	O	B	DH	A	A	A	A
			mi	ma	ϕ	+	+	+	+	+			+	+	+	+
						U	DH	Ul	U	DH			B	B	DH	Ul
													+			
													DH			
M.B.m	31	9	1	5	3,8	20					11					
D.E.w	13	12	0,5	3	1	12										
F.F.m	16	6	1	10	3						15					
B.F.w	12	7	0,5	5	1,8	9										
M.F.w	1	2	0,5	0,5	0,5											
W.G.m	23	15	0,25	5	1,5	21										2
A.G.w	4	4	1	1	1	3										2
S.H.w	26	11	0,5	10	2,5	24										
I.H.w	3	4	0,5	1	0,7						3					

Tab. 9 Zusammenfassung: CDAI und Therapie

a) CDAI:

Patienten: 29
 Zeitraum: 1 - 48 Monate
 insgesamt 499 Monate
 Ø 17,2 Monate pro Patient
 Bestimmungen: 2 - 18
 insgesamt 245
 Ø 8,5 pro Patient

b) Therapie:

Therapie	Zahl der Patienten	Therapiedauer in Monaten			
B + U	17	1 - 26	insg. 222	Ø 13,0	
B + DH	2	19 - 32	insg. 51	Ø 25,5	
B + UL	1	23	insg. 23	Ø 23	
O + U	1	30	insg. 30	Ø 30	
O + DH	1	3	insg. 3	Ø 3	
B	6	1 - 25	insg. 63	Ø 10,5	
DH	1	29	insg. 29	Ø 29	
A + B	1	25	insg. 25	Ø 25	
A + B + DH	1	8	insg. 8	Ø 8	
A + DH	1	4	insg. 4	Ø 4	
A + UL	1	11	insg. 11	Ø 11	
A	3	2 - 6	insg. 10	Ø 3,3	
Antibiotika + Glucocorticoide	22	2 - 32	insg. 331	Ø 18,9	
Binotal allein	6	1 - 23	insg. 63	Ø 10,5	

Es gelangen nur die Therapiezeiträume der Spalten B+U, B+DH, B+UL, O+U, O+DH und B der Tab. 8 zur Auswertung. Therapieerfahrungen unter vorübergehender alleiniger Decortin-H^R-Therapie (Pat. B.M.w) oder einer Kombinationstherapie mit Azulfidine^R (Pat. W.G.m, A.G.w, CH.K.w, E.K.m, B.M.w, Th.M.m, S.P.w) sind keine Fragestellungen dieser Studie.

Bei den Patienten M.B.m und G.U.m werden nur die Zeiträume bewertet, in denen sie die genannte Kombinationstherapie erhielten.

Die 28 Patienten mit Morbus Crohn der Therapiestudie wurden in zwei Basisgruppen aufgeteilt (22 Patienten mit der Kombinationstherapie aus Antibiotika und Glucocorticoide und 6 Patienten mit alleiniger Binotaltherapie), die jeweils gesondert beschrieben werden.

Die Fragestellung orientierte sich bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse mit dem Friedman-Test nach 3 Gesichtspunkten:

- Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach dem Ausgangszustand (aktive oder ruhende Krankheit) und der Therapie vor Beginn der Studie (nicht vorbehandelt, medikamentös vorbehandelt oder bereits operiert, wobei nur Resektionen berücksichtigt wurden);
- Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Lokalisation der Erkrankung (nur Dünndarm bzw. nur Dickdarm bzw. Dünndarm und Dickdarm);
- Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Dauer der Erkrankung (akut oder chronisch).

3.1.2 Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach dem Ausgangszustand und der Therapie vor Beginn der Studie

A) Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

Tab. 10 zeigt die gebildeten Untergruppen 1 (CDAI < 150) und 2 (CDAI > 150) auf. Der CDAI-Wert von 150 wurde als Grenzwert zwischen aktiver und ruhender Erkrankung gemäß den Empfehlungen der NCCDS (siehe 2.2) angenommen.

Tab. 10

1. CDAI < 150

n = 4

A) unvorbehandelt

n = 0

B) vorbehandelt

n = 2

a) mit Medikamenten b) voroperiert

n = 2

n = 2

2. CDAI > 150

n = 18

A) unvorbehandelt

n = 5

B) vorbehandelt

n = 13

a) mit Medikamenten b) voroperiert

n = 6

n = 7

Die Aufgliederung des Krankheitsverlaufes in zeitliche Gruppen mit der Verwendung des der zeitlichen Zäsur am nächsten gelegenen CDAI-Wertes erfaßt nicht die ganze Therapiedauer. Eine Beschreibung der einzelnen Krankheitsverläufe geschieht deswegen zusätzlich im Anschluß an die jeweiligen Auswertungsschemata.

Die CDAI-Werte von den Patienten der Untergruppen werden wie folgt zu den Zeitpunkten CDAI₀ bis CDAI₅ gegenübergestellt. Angefügte Werte in Klammern besagen, daß der Patient den genannten Zeitraum über die letzte CDAI-Bestimmung bei CDAI₅ hinaus weiter therapiert wurde. Wegen der geringen Fallzahl erfolgte jedoch keine weitere Auswertung mit dem Friedman-Test.

Eine Auswertung mit dem Friedman-Test anhand der Tabelle für Schwellenwerte des Friedman-Testes (341) ist erst ab n = 3 und k = 3 möglich.

Eine graphische Darstellung des Aktivitätsverlaufes jedes Patienten in Abhängigkeit von der Zeit findet sich - zusammen mit den Verläufen der Lipoid-A-Antikörpertiter - unter 3.2 im Anhang (Abb. 3 - 31). Die Abbildungen sind nach der Aufgliederung der Tab. 10 geordnet. Unterhalb der Abszisse jeder Darstellung ist die Therapie im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Die Gruppe 1 A (unvorbehandelte Patienten mit einem CDAI-Ausgangswert < 150) entfällt wegen $n = 0$.

Tab. 11 zeigt die CDAI-Werte der Gruppen 1Ba und 1Bb. Eine statistische Auswertung war nicht möglich.

Tab. 11

Gruppe 1)B)a): CDAI < 150 , vorbehandelt mit Med., $n = 2$

k:	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
<u>S.P.</u> w	101	115	56	160	14	8 (+4 Mon.)
<u>W.K.</u> m	74	70	72	-	-	-
→ Statistisch nicht auswertbar						

Gruppe 1)B)b): CDAI > 150 , voroperiert, $n = 2$

k:	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
<u>G.U.</u> m	80	65	67	77	70	-
<u>U.R.</u> m	103	82	-	-	-	-
→ Statistisch nicht auswertbar						

Abb. 3 zeigt den Verlauf der insgesamt 41monatigen Beobachtungs- bzw. 32monatigen Behandlungsdauer mit Binotal^R und Decortin-H^R der Patientin S.P. Die Patientin befindet sich in einem inaktiven Krankheitszustand und erleidet nach 14monatiger Therapiedauer ein Rezidiv, von dem sie sich rasch erholt. In den folgenden 17 Monaten bis zum Ende der Studie befindet sie sich im Stadium der Vollremission.

Die Aktivitätsgrade der Patienten W.K. (Abb. 4), G.U. (Abb. 5) und U.R. (Abb. 6) liegen während der gesamten Behandlungsdauer gleichbleibend unter einem CDAI-Wert von 100.

Tab. 12 veranschaulicht die CDAI-Werte der Gruppe 2A mit anschließenden Ergebnissen der Auswertungsgruppen I - V durch den Friedman-Test.

Tab. 12

Gruppe 2)A): CDAI > 150, unvorbehandelt, n = 5

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅	
<u>M.B.</u>	m	192	131	12	18	42	16	(+5Mon.)
<u>S.L.</u>	m	249	53	30	34	34	16	
<u>B.Sch.</u>	w	168	96	52	117	64		V
<u>M.St.</u>	w	184	186	179	88	133		
				III		IV		
<u>U.P.</u>	w	232	63	78	-	-		
		I		II				

Friedman-Test: I. n = 5, k = 2 → nicht auswertbar

II. n = 5, k = 3 → $p \leq 0,05$

III. n = 4, k = 4 → $p \leq 0,05$

IV. n = 4, k = 5 → $p \leq 0,01$

V. n = 2, k = 6 → nicht auswertbar

Die Ergebnisse des Friedman-Testes weisen auf eine statistisch auffällig (II, III) bzw. statistisch signifikante (IV) Tendenz zur Verminderung der CDAI-Werte hin.

Der Patient M.B. (Abb. 7) wies nach 20monatiger Kombinations-therapie mit Binotal^R und Urbason^R eine nachhaltige Besserung seiner Krankheit auf, so daß die Glucocorticoidtherapie abgesetzt werden konnte. Auch in den folgenden 11 Monaten verläßt der Patient das Stadium der Vollremission nicht.

Abb. 8 veranschaulicht einen ähnlichen Krankheitsverlauf des Pat. S.L., der sich nach 23monatiger Therapie mit Binotal^R und Ultralan^R nachhaltig in Remission befindet.

Die CDAI-Werte der Patientin B.Sch. (Abb. 9) fallen mit Einsatz der Therapie aus Binotal^R und Ultralan^R und überschreiten während der 13monatigen Behandlung die Grenze zum aktiven Krankheitsstadium nicht mehr.

Die Patientin M.St. (Abb. 10) erreicht erst nach 10monatiger Therapiedauer eine Remissionsphase.

Aus den CDAI-Werten der Patientin U.P. (Abb. 11) ist eine rasche und konstante Besserung ihres vormals aktiven Krankheitszustandes während der 5monatigen Kombinationstherapie zu ersehen.

Die Tab. 13 stellt die CDAI-Werte und Therapieergebnisse der medikamentös vorbehandelten Patienten mit einem CDAI-Ausgangswert ≥ 150 (Gruppe 2)B)a) dar.

Tab. 13

Gruppe 2)B)a): CDAI ≥ 150 , medikamentös vorbehandelt, n = 6

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅	
<u>M.M.</u>	w	386	205	181	270	70	104	(+3Mon.)
<u>W.G.</u>	m	288	142	145	172	181	94	
<u>D.S.</u>	m	241	70	18	162	141	-	V
<u>A.T.</u>	w	298	284	232	283	97	-	
<u>D.E.</u>	w	273	256	98	330	-	-	IV
<u>Ch.K.</u>	w	254	124	77	109	-	-	
		I		II	III			

Friedman-Test: I. n = 6, k = 2 $\longrightarrow$ nicht auswertbar

II. n = 6, k = 3 $\longrightarrow$ $p \leq 0,01$

III. n = 6, k = 4 $\longrightarrow$ $p \leq 0,01$

IV. n = 4, k = 5 $\longrightarrow$ $p \leq 0,05$

V. n = 2, k = 6 $\longrightarrow$ nicht auswertbar

Der Friedman-Test ergab in den Auswertungsgruppen II und III (ca. 6 bzw. ca. 12 Monate Behandlungsdauer) ein statistisch signifikantes, in der Auswertungsgruppe IV (ca. 18 Monate Therapie) ein statistisch auffälliges Resultat.

Im Vergleich mit den graphischen Darstellungen der Aktivitätsverläufe (Abb. 12 - 17) unter 3.2 ergaben sich folgende Besonderheiten:

Die CDAI-Werte der 26 Monate mit Binotal^R und Urbason^R behandelten Patientin M.M. (Abb. 12) werden durch eine rezidivierende Pankreatitis mehrfach falschpositiv erhöht. Einen Anhalt für ein Rezidiv der Grundkrankheit zu den entsprechenden Terminen gibt es nicht.

Der Krankheitsverlauf des Patienten W.G. (Abb. 13) unter 21monatiger Medikation mit Binotal^R und Urbason^R zeigt nach anfänglicher stetiger Besserung einen kurzfristigen Übertritt in ein aktives

Krankheitsstadium nach 12 Monaten, dem nach weiteren drei Monaten eine falschpositive Erhöhung des CDAI aufgrund einer Nephrolithiasis mit Koliken folgt. Der Patient befindet sich am Schluß der Studie im Stadium der Remission. Die CDAI-Werte des Patienten D.S. (Abb. 14) bescheinigen eine Remissionstendenz während des ersten halben Jahres der Behandlung mit Binotal^R und Urbason^R, die nach weiteren 6 Monaten durch hartnäckige Fistelungen unterbrochen wird. Die Crohn'sche Erkrankung der Patientin A.T. (Abb. 15) bessert sich während des ersten Jahres ihrer insgesamt 18monatigen Medikation mit Binotal^R und Urbason^R ständig; es folgt jedoch ein Rezidiv. Ein nochmaliger Übertritt in ein aktives Krankheitsstadium erfolgt kurz vor Beendigung der Studie.

Die CDAI-Werte der Patientin D.E. (Abb. 16) erwiesen sich bis auf eine vorübergehende Remissionstendenz ständig als erhöht. Aufgrund einer persistierenden ausgedehnten Fistelung zwischen Ileum und Coecum bzw. Colon ascendens mit entsprechender dramatischer klinischer Symptomatik mußte die Patientin als einzige des Patientengutes dieser Studie einer Operation unterzogen werden, wobei sie am 8. Tag postoperativ an den Folgen einer Lungenembolie verstarb.

Die Crohn'sche Erkrankung der Patientin Ch.K. (Abb. 17) bessert sich mit Einsetzen der Therapie (Binotal^R und Urbason^R) und scheint nur kurz vor Ende der Beobachtungsdauer eine rückläufige Tendenz mit erhöhter Aktivität zu zeigen.

Tab. 14 veranschaulicht die CDAI-Werte und Therapieergebnisse der Untergruppe 2)B)b) der Tab. 10.

Tab. 14

Gruppe 2)B)b): CDAI > 150, voroperiert, n = 7

k:	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>	
<u>E.K.</u> m	296	80	67	174	133	83	(+7Mon.)
<u>S.H.</u> w	170	175	231	195	95	133	
<u>B.F.</u> w	180	216	181	169	- IV	- V	
<u>W.R.</u> m	188	227	139	- III	-	-	
<u>H.P.</u> m	230	405	380	-	-	-	
<u>B.M.</u> w	250	181	181	-	-	-	
<u>A.G.</u> w	285	245	- II	-	-	-	
			I				

Friedman-Test: I. n = 7, k = 2 → nicht auswertbar
 II. n = 6, k = 3 → nicht signifikant
 III. n = 3, k = 4 → nicht signifikant
 IV. n = 2, k = 5 → nicht auswertbar
 V. n = 2, k = 6 → nicht auswertbar

Die Ergebnisse des Friedman-Testes dieser Gruppe stellten sich durchweg als nicht signifikant heraus.

Der Zustand des Patienten E.K. (Abb. 18) zeigt mit Beginn der 30monatigen Therapie mit Oracef^R und Urbason^R eine deutliche Besserung. Die Rückverlegung seines Anus praeter läßt wegen der erhöhten CDAI-Werte fälschlich auf ein Rezidiv des Morbus Crohn schließen. Die Werte bleiben weitere 9 Monate erhöht, fallen dann wieder ab und befinden sich am Schluß der Studie an der Grenze zwischen ruhender und aktiver Phase.

Aus Abb. 19 wird der Verlauf der Patientin S.H. ersichtlich. Nach ca. 7 Monaten hat die Patientin eine Remissionsphase erreicht. Eine Ureterolithiasis mit Koliken täuscht ein Rezidiv der Grunderkrankung vor, für das sich klinisch jedoch kein Anhalt ergibt. Die Patientin befindet sich die letzten Monate der Studie in einem Stadium niedriger Krankheitsaktivität.

Aus Abb. 20 ist anhand der CDAI-Werte der Patientin B.F. zu ersehen, daß während der 9monatigen Behandlungsdauer keine eindeutige Remissionstendenz hervortritt. Die 6monatige Therapie mit Binotal^R und Urbason^R des Patienten W.R. (Abb. 21) weist nach vorübergehender Verschlechterung einen Übertritt in ein inaktives Krankheitsstadium auf.

Die Crohn'sche Erkrankung des Patienten H.P. (Abb. 22) sprach gut auf die Binotal^R-Urbason^R-Medikation an. Sein Zustand verschlechterte sich jedoch schnell aufgrund eines metastasierenden Magencarcinoms, an dem der Patient verstarb.

Während des langjährigen Krankheitsverlaufes der Patientin B.M. (Abb. 23) ist die kurzfristige Therapiephase mit Oracef^R und Decortin-H^R von einer geringgradigen Besserung begleitet.

Das Befinden der Patientin A.G. läßt nach 3monatiger Therapie noch keine nachhaltige Besserung erkennen (Abb. 24).

B) Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin

Die Aufgliederung des Patientengutes wurde nach dem gleichen Prinzip wie in Tab. 10 vorgenommen. Tab. 15 zeigt die Patientenanzahl der Untergruppen 1 (CDAI < 150) und 2 (CDAI > 150).

Tab. 15

<u>1. CDAI < 150</u>		n = 1	
<u>A) unvorbehandelt</u>		<u>B) vorbehandelt</u>	
n = 0		n = 1	
		<u>a) mit Medikamenten</u>	<u>b) voroperiert</u>
		n = 0	n = 1
<u>2. CDAI > 150</u>		n = 5	
<u>A) unvorbehandelt</u>		<u>B) vorbehandelt</u>	
n = 2		n = 3	
		<u>a) mit Medikamenten</u>	<u>b) voroperiert</u>
		n = 1	n = 2

Der Patient F.L. (Abb. 25) befindet sich während seiner zweimonatigen Therapiedauer in Remission.

Einem raschen Absinken der CDAI-Werte folgt wegen der mit subjektiven Beschwerden verbundenen Prostataresektion eine Vortäuschung eines Rezidivs des Morbus Crohn bei dem Patienten F.F. (Abb. 26). Zu Ende der Studie wurde ein schwach erhöhter Wert erhoben.

Der nur sehr kurz mit Binotal^R behandelte Patient D.M. (Abb. 27) zeigt nach anfänglicher Erhöhung der CDAI-Werte einen Wechsel in ein inaktives Krankheitsstadium.

Die Patientin I.H. (Abb. 28) zeigt im Verlauf von 3 Monaten einen steten Abfall der CDAI-Werte.

Die einmonatige Therapie des Patienten S.H. (Abb. 29) ist zu kurz, um dem Verlauf der CDAI-Werte eine Tendenz zu entnehmen.

Der Patient Th.M. (Abb. 30) wurde von allen Patienten am längsten beobachtet (48 Monate) und allein mit Binotal^R behandelt (25 Monate). Eine nachhaltige Remission ließ sich über ca. 20 Monate erzielen. Einem Rezidiv kurz vor Ende der Studie folgt rasche Besserung.

C) Zusammenfassung der Ergebnisse

22 Patienten wurden mit einem Antibiotikum und einem Glucocorticoidpräparat therapiert.

4 medikamentös vorbehandelte oder bereits resezierte Patienten mit einem CDAI-Erstwert < 150 bleiben mit Ausnahme eines Rezidivs bei 1 Patienten während der ganzen Therapiedauer in Remission.

Das Befinden von 5 unvorbehandelten Patienten mit einem CDAI-Erstwert > 150 bessert sich im Verlauf der Therapie ohne Rezidive bis zum inaktiven Krankheitsstadium. Der Friedman-Test ergab für 5 bzw. 4 Patienten über eine Therapiedauer von ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten ein statistisch auffälliges Resultat ($p \leq 0,05$) für 4 Patienten über die Behandlungsdauer von ca. 18 Monaten ein signifikantes Resultat ($p \leq 0,01$).

Die Beurteilung der Verlaufstendenz des Morbus Crohn ist bei 6 medikamentös vorbehandelten Patienten mit einem CDAI-Erstwert >150 nicht möglich.

Gleiches gilt für die 7, in einem aktiven Stadium in die Studie eingetretenen, bereits operierten Patienten.

6 Patienten erhielten eine alleinige-antibiotische Therapie mit Ampicillin.

Kein Patient verschlechtert sich in seinem klinischen Zustandsbild während der Studie mit Ausnahme eines kurzfristigen Rezidivs.

3.1.3 Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Lokalisation der Erkrankung

A) Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

Die Aufgliederung des Patientengutes nach der Lokalisation der Erkrankung erfolgte anhand endoskopischer, radiologischer und histopathologischer Befunde. Sie wurde aufgrund ähnlicher Aufgliederungen aus der Literatur vorgenommen. Wegen den geringen Fallzahlen wurde auf eine weitere Unterteilung nach den Kriterien von 3.1.2 (Ausgangszustand und Therapie vor Beginn der Studie) verzichtet.

Die graphischen Darstellungen der CDAI-Werte der Patienten erfolgen in den Abbildungen 3 - 24 unter 3.2 im Anhang.

Tab. 17 Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

n = 22		
<u>1. Dünndarm</u>	<u>2. Dickdarm</u>	<u>3. Dünndarm und Dickdarm</u>
n = 0	n = 1	n = 21

Die Therapiegruppe 1 entfällt.

Tab. 18 zeigt den Aktivitätsverlauf des Patienten mit dem isolierten Dickdarmbefall.

Tab. 18

Gruppe 2: Isolierter Dickdarmbefall, n = 1

k:	$\underline{CDAI}_0$	$\underline{CDAI}_1$	$\underline{CDAI}_2$	$\underline{CDAI}_3$	$\underline{CDAI}_4$	$\underline{CDAI}_5$
<u>S.L.</u> m	249	53	30	34	34	16

————→ statistisch nicht auswertbar

Die Anordnung der CDAI-Werte deckt sich mit derjenigen der Tabelle 12. Der Patient trat mit einem CDAI-Ausgangswert > 150 unvorbehandelt in die Studie ein und befand sich nach ca. dreimonatiger Therapiedauer in Remission (Kurvenbeschreibung siehe 3.1.2A).

In dem behandelten Patientengut fand sich weitaus überwiegend ein entzündlicher Befall des gesamten Darmes. Tab. 19 stellt die CDAI-Werte der Patienten zu den Zeitpunkten $\underline{CDAI}_0$ - $\underline{CDAI}_5$ einander gegenüber (Gruppe 3).

Tab. 19

Gruppe 3: Gemeinsamer Befall von Dünn- und Dickdarm, n = 21

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅	
<u>M.B.</u>	m	192	131	12	18	42	16	(+5 Mon.)
<u>E.K.</u>	m	296	80	67	174	133	83	(+7 Mon.)
<u>M.M.</u>	w	386	205	181	270	70	104	(+3 Mon.)
<u>S.P.</u>	w	101	115	56	160	14	8	(+4 Mon.)
<u>W.G.</u>	m	288	142	145	172	181	94	
<u>S.H.</u>	w	170	175	231	195	95	133	
<u>D.S.</u>	m	241	70	18	162	141	-	^v
<u>M.St.</u>	w	184	186	179	88	133	-	
<u>B.Sch.</u>	w	168	96	52	117	64	-	
<u>G.U.</u>	m	84	65	67	77	70	-	
<u>A.T.</u>	w	298	284	232	283	97	-	
<u>D.E.</u>	w	273	256	98	330	-	-	^{IV}
<u>B.F.</u>	w	180	216	181	169	-	-	
<u>Ch.K.</u>	w	254	124	77	109	-	-	
<u>W.K.</u>	m	74	70	72	-	-	-	^{III}
<u>B.M.</u>	w	250	181	281	-	-	-	
<u>H.P.</u>	m	230	405	380	-	-	-	
<u>U.P.</u>	w	232	63	78	-	-	-	
<u>W.R.</u>	m	188	227	139	-	-	-	
<u>A.G.</u>	w	285	245	-	-	-	-	^{II}
<u>U.R.</u>	m	103	82	-	-	-	-	

I

Friedman-Test: I. n = 21, k = 2 $\longrightarrow$ statistisch nicht auswertbar

II. n = 19, k = 3 $\longrightarrow$ $p \leq 0,05$

III. n = 14, k = 4 $\longrightarrow$ $p \leq 0,01$

IV. n = 11, k = 5 $\longrightarrow$ $p \leq 0,01$

V. n = 6, k = 6 $\longrightarrow$ $p \leq 0,05$

Auf eine Kurvenbeschreibung, die bereits unter 3.1.2 erfolgte, wird hier verzichtet.

- ad I: 21 Patienten wurden ca. 3 Monate medikamentös behandelt. 17 Patienten befanden sich zu Therapiebeginn in einem aktiven Krankheitszustand, und 7 Patienten wechselten davon in eine ruhende Phase über. Von den 4 sich schon anfangs in Remission befindlichen Patienten zeigte keiner eine Exazerbation des Morbus Crohn. Eine Auswertung mit dem Friedman-Test war nicht möglich.
- ad II: Nach ca. 6 Monaten kamen noch 19 Patienten zur Auswertung. Von 16 Patienten mit anfangs erhöhten CDAI-Werten befanden sich nun 9 unterhalb des Grenzwertes von 150. Die 3 Patienten mit bereits anfangs niedrigen CDAI-Werten blieben im klinischen Zustandsbild gleich oder besserten sich. Der Friedman-Test ergibt eine statistische Auffälligkeit mit $p \leq 0,05$.
- ad III: Die Therapiedauer von ca. 12 Monaten umfaßte 12 Patienten. Von 12 Patienten mit erhöhtem CDAI-Ausgangswert befanden sich zum Zeitpunkt $CDAI_3$ vier in Remission. Die 2 Patienten mit anfangs erniedrigtem CDAI-Wert wiesen ein Aufflammen des entzündlichen Prozesses bzw. einen gleichbleibenden Zustand auf. Das Ergebnis des Friedman-Testes war signifikant ($p \leq 0,01$).
- ad IV: Die Auswertungsgruppe bis zum Zeitpunkt $CDAI_4$ schloß 11 Patienten ein. 8 von 9 Patienten mit einem CDAI-Erstwert > 150 befinden sich nach ca. 18 Monaten Therapie in Remission, die jedoch nicht geradlinig verlief. Die 2 Patienten mit schon zu Anfang niedrigen CDAI-Werten befinden sich im Stadium der Remission. Der Friedman-Test ergab ein signifikantes Resultat ($p \leq 0,01$).

- ad V: 6 Patienten mit Morbus Crohn wurden 24 Monate behandelt. 5 Patienten hatten zum Zeitpunkt $CDAI_0$ eine erhöhte Krankheitsaktivität. Alle Patienten befinden sich nach Ablauf des Therapiezeitraumes in Remission. Das Ergebnis des Friedman-Testes ist statistisch auffällig ($p \leq 0,05$).

B) Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin

Tab. 20 stellt die Fallzahlen der Untergruppen der Auswertung voraus. Die graphischen Darstellungen der Aktivitätsverläufe finden sich unter 3.2 im Anhang (Abb. 25 - 30).

Tab. 20

Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin

n = 6

<u>1. Dünndarm</u>	<u>2. Dickdarm</u>	<u>3. Dünndarm und Dickdarm</u>
n = 0	n = 1	n = 5

Die Therapiegruppe 1 entfällt.

Der Krankheitsverlauf des Patienten mit isoliertem Dickdarmbefall wird in Tab. 21 dargestellt.

Tab. 21

Gruppe 2) Isolierter Dickdarmbefall, n = 1

k:	<u>$CDAI_0$</u>	<u>$CDAI_1$</u>	<u>$CDAI_2$</u>	<u>$CDAI_3$</u>	<u>$CDAI_4$</u>	<u>$CDAI_5$</u>
F.F. m	234	212	162	-	-	-

→ statistisch nicht auswertbar

Die $CDAI$ -Werte stimmen mit denen der Tab. 16 unter 3.1.B) überein. Der Patient trat unvorbehandelt in die Studie ein. Eine vollständige Remission ist nach 6 Monaten noch nicht eingetreten.

Der gemeinsame Befall von Dün- und Dickdarm ist auch in dieser Therapiegruppe am häufigsten vertreten. In Tab. 22 sind

die Werte der Gruppe 3 aufgeführt. Der Patient Th.M. ließ sich wieder nicht in das zeitliche Schema einfügen.

Tab. 22

Gruppe 3: Gemeinsamer Befall von Dünn- und Dickdarm, n = 5

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>I.H.</u>	w	255	59	-	-	-	-
<u>S.H.</u>	m	378	272	-	-	-	-
<u>F.L.</u>	m	106	87	-	-	-	-
<u>D.M.</u>	m	168	124	-	-	-	-
<u>Th.M.</u>	m	Werte lassen sich nicht in das Schema einfügen					

—→ statistisch nicht auswertbar

4 der 5 Patienten waren entweder medikamentös vorbehandelt oder zu Beginn der Studie bereits operiert. Nach einer ca. dreimonatigen Therapiedauer befindet sich nur ein Patient in einer aktiven Krankheitsphase (S.H.). Die Beschreibung des Aktivitätsverlaufes von T.M. erfolgte bereits unter 3.1.2B).

C) Zusammenfassung der Ergebnisse

22 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie aus einem Antibiotikum und einem Glucocorticoidpräparat therapiert.

Ein Patient mit isoliertem Dickdarmbefall befand sich nach 3 Monaten in Vollremission.

Die CDAI-Werte von 21 Patienten mit Lokalisation des Prozesses in Dünn- und Dickdarm, lassen keine einheitliche Tendenz erkennen. Erwähnenswert ist, daß die 11 Patienten, die länger als ca. 18 Monate in der Studie verweilten, sich in ihren klinischen Zustand mit Ausnahme zweier Rezidive nicht Morbus-Crohn-abhängig verschlechterten, sondern sich besserten oder gleichblieben.

6 Patienten wurden mit einer alleinigen Ampicillinmedikation behandelt.

Bei einem Patienten mit isoliertem Dickdarmbefall wurde nach 16monatiger Therapie zwar eine Besserung, jedoch keine Vollremission erreicht.

Für die 5 Patienten mit gemeinsamem Befall von Dünn- und Dickdarm gilt ebenfalls, daß mit Ausnahme eines Rezidivs nur gleichbleibende bzw. verbesserte klinische Bilder des Morbus Crohn beobachtet werden konnten.

3.1.4 Therapieergebnisse nach Aufgliederung des Patientengutes nach der Dauer der Erkrankung

A) Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

Bei der Dauer der Erkrankung wurde zwischen "akut" und "chronisch" unterschieden. Als akut wurde eine Krankheitsdauer ≤ 6 Monate bei Studienbeginn, als chronisch eine Dauer > 6 Monate bezeichnet. Als Krankheitsbeginn wurde der Zeitpunkt angesehen, zu dem aus anamnestischen Angaben und klinischem Verlauf zum ersten Mal dem Morbus Crohn zuschreibbare Symptome auftraten. Er fällt meistens nicht mit dem Zeitpunkt der Diagnose zusammen (siehe 2.1.2).

Auf eine weitere Unterteilung in Untergruppen wurde auch hier wegen der geringen Fallzahlen verzichtet.

Tab. 23 verdeutlicht die Aufgliederung des Patientengutes.

Tab. 23

Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

n = 22

1. akut (≤ 6 Monate)

n = 3

2. chronisch (> 6 Monate)

n = 19

In Tab. 24 ist der Aktivitätsverlauf der Gruppe 1 dargestellt.

Tab. 24

Gruppe 1: Akuter Krankheitsverlauf, n = 3

k:		<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
<u>M.St.</u>	w	184	186	179	88	133	-
<u>H.P.</u>	m	230	405	380	III	IV	-
<u>U.P.</u>	w	232	63	78	-	-	-
		I		II			

Friedman-Test: I. n = 3, k = 2 → nicht auswertbar
 II. n = 3, k = 3 → nicht signifikant
 III. n = 1, k = 4 → nicht auswertbar
 IV. n = 1, k = 5 → nicht auswertbar

Die Beschreibung der Kurvenverläufe erfolgte unter 3.1.2.

- ad I: 3 Patienten mit anfangs erhöhter Krankheitsaktivität wurden ca. 3 Monate therapiert. 1 Patient besserte sich auffällig, 1 weiterer blieb unverändert und der dritte verschlechterte sich klinisch.
- ad II: Alle drei Patienten wurden insgesamt ca. 6 Monate behandelt. Es zeigen sich keine wesentlichen Änderungen. Der Friedman-Test ist nicht signifikant.
- ad III - IV: Die Patientin M.St. wurde ca. 18 Monate therapiert. Zum Zeitpunkt CDAI₃ befindet sie sich zum ersten Mal in Remission. Eine eventuell rückläufige Tendenz nach ca. 18 Monaten ist nicht sicher zu erkennen.

Bei den meisten Patienten war das klinische Bild des Morbus Crohn zu Studienbeginn bereits chronisch. In Tab. 25 wurden die CDAI-Werte und die Ergebnisse des Friedman-Testes zusammengefaßt.

Tab. 25

Gruppe 2: Chronischer Krankheitsverlauf, $n = 19$

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅	
<u>M.B.</u>	m	192	131	12	18	42	16	(+5 Mon.)
<u>E.K.</u>	m	296	80	67	174	133	83	(+7 Mon.)
<u>M.M.</u>	w	386	205	181	270	70	104	(+3 Mon.)
<u>S.P.</u>	w	101	115	56	160	14	8	(+4 Mon.)
<u>W.G.</u>	m	288	142	145	172	181	94	
<u>S.H.</u>	w	170	175	231	195	95	133	
<u>S.L.</u>	m	249	53	30	34	34	16	
<u>D.S.</u>	m	241	70	18	162	141	-	^V
<u>B.Sch.</u>	w	168	96	52	117	64	-	
<u>A.T.</u>	w	298	284	232	283	97	-	
<u>G..U.</u>	m	84	65	67	77	70	-	
<u>D.E.</u>	w	273	256	98	330	-	-	^{IV}
<u>B.F.</u>	w	180	216	181	169	-	-	
<u>Ch.K.</u>	w	254	124	77	109	-	-	
<u>W.K.</u>	m	74	70	72	-	-	-	^{III}
<u>B.M.</u>	w	250	181	281	-	-	-	
<u>W.R.</u>	m	188	227	139	-	-	-	
<u>A.G.</u>	w	285	245	-	-	-	-	^{II}
<u>U.R.</u>	m	103	82	-	-	-	-	

I

Friedman-Test: I. $n = 19, k = 2 \longrightarrow$ nicht auswertbar

II. $n = 17, k = 3 \longrightarrow p \leq 0,01$

III. $n = 14, k = 4 \longrightarrow p \leq 0,01$

IV. $n = 11, k = 5 \longrightarrow p \leq 0,01$

V. $n = 7, k = 6 \longrightarrow p \leq 0,01$

- ad I: 19 Patienten wurden 3 Monate therapiert. Die CDAI-Werte von 15 Patienten waren zum Zeitpunkt CDAI₀ größer als 150; nach ca. 3 Monaten lagen davon 7 unter dem Grenzwert von 150. Die 4 sich anfangs in ruhen-der Phase befindlichen Patienten verblieben darin auch nach ca. 3 Monaten.
- ad II: Über ca. 6 Monate hinweg wurden 7 Patienten behandelt. 9 der anfangs CDAI-Werte > 150 aufweisenden Patienten befinden sich in Remission. Die zwei Patienten mit einem CDAI-Erstwert < 150 verschlechtern sich nicht mehr. Der Friedman-Test ergab ein signifikantes Resultat ($p \leq 0,01$).
- ad III: 14 Patienten kamen über 12 Monate zur Behandlung. In Remission befinden sich 5 Patienten, von denen sich 4 Patienten in einem Stadium erhöhter Aktivität befanden. Der Friedman-Test zeigte ein signifikantes Resultat ($p \leq 0,01$).
- ad IV: 11 Patienten wurden über einen Zeitraum von ca. 18 Monaten behandelt. Von 9 zu Anfang sich in einem aktiven Zustand befindlichen Patienten besserten sich 8 auffällig. Insgesamt haben 10 Patienten eine ruhende Krankheitsphase erreicht. Der Friedman-Test zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,01$).
- ad V: Alle 7 Patienten, die bis zum Zeitpunkt CDAI₅ therapiert wurden, haben ein inaktives Stadium erreicht. Das Resultat des Friedman-Testes ist mit $p \leq 0,01$ statistisch signifikant.

B) Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin

Die Aufgliederung des allein mit Binotal^R behandelten Patientengutes wird in Tab. 26 aufgezeigt.

Tab. 26

Patienten mit der alleinigen Therapie mit Ampicillin

n = 6

1. akut (≤ 6 Monate)

n = 1

2. chronisch (> 6 Monate)

n = 6

Eine Auswertung mit dem Friedman-Test war nicht möglich. Tab. 27 zeigt die CDAI-Werte des Patienten, der im akuten Stadium in die Studie eingetreten war.

Tab. 27

Gruppe 1): Akuter Krankheitsverlauf, n = 1

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>F.L.</u>	m	106	87	-	-	-	-

—→ statistisch nicht auswertbar

Der Aktivitätsverlauf entspricht der Gruppe 1)B)b) der Tab. 16 unter 3.1.2 B. Die Kurvenbeschreibung erfolgte bereits ebenda.

In Tab. 28 sind die Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf zusammenfassend dargestellt.

Tab. 28

Gruppe 2): Chronischer Krankheitsverlauf, n = 5

k:		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>F.F.</u>	m	234	212	162	-	-	-
<u>I.H.</u>	w	255	59	-	-	-	-
<u>S.H.</u>	m	378	272	-	-	-	-
<u>D.M.</u>	m	168	124	-	-	-	-
<u>Th.M.</u>	m	Werte lassen sich nicht in das Schema einfügen					

—→ statistisch nicht auswertbar

5 Patienten traten mit einem CDAI-Erstwert > 150 in die Behandlung ein. Nach ca. 3 Monaten hatten die CDAI-Werte von 2 Patienten den Grenzwert von 150 unterschritten. Der Verlauf des Patienten Th.M. wurde gesondert unter 3.1.2 B beschrieben.

C) Zusammenfassung der Ergebnisse

22 Patienten wurden mit einem Kombinationspräparat aus einem Antibiotikum und einem Glucocorticoidpräparat behandelt.

Die 3 Patienten, deren Krankheitsdauer vor Beginn der Studie länger als 6 Monate dauerte, besserten sich klinisch rasch oder zögernd.

Das Befinden von 19 Patienten in einem chronischen Stadium vor Therapiebeginn läßt keine einheitliche Tendenz erkennen. Bezüglich der in der Regel abfallenden Tendenzen der CDAI-Werte der Patienten, die länger als ca. 18 Monate behandelt wurden, gilt das unter 3.1.3 C Gesagte.

6 Patienten wurden nur mit Binotal^R behandelt.

Ein Patient mit dem klinischen Bild eines akuten Morbus Crohn befindet sich während der gesamten Studie unverändert im inaktiven Krankheitsstadium.

Bezüglich des Befindens der 5 Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf sei auf die Zusammenfassungen unter 3.1.2 C und 3.1.3 C verwiesen.

3.1.5 Rezidive während des Therapiezeitraumes

Ein Rezidiv des Morbus Crohn wurde definiert als Erhöhung des CDAI-Wertes um mindestens 100 Punkte bei einem Ausgangswert von weniger als 150 mit Überschreiten der 150-Punkte-Grenze. CDAI-Erhöhungen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden als vorübergehende Verschlechterungen gewertet.

Ein bzw. zwei Rezidive erlitten 2 von 22 mit der Kombinations-therapie behandelten Patienten (D.E.w, Abb. 16 und A.T.w, Abb. 15). Das sich rasch verschlechternde Zustandsbild der Patientin S.P. (Abb. 3) muß aus klinischen Erwägungen zu den Rezidiven gerechnet werden, obwohl der CDAI-Ausgangswert knapp über 150 Punkten lag. Die Rezidive traten nach acht-, dreizehn- und vier-

zehnmonatiger Therapie ein und führten nur bei der Patientin D.E. zu einer anhaltenden Verschlechterung.

Von den allein mit Binotal^R behandelten Patienten erlitt ein Patient nach 22monatiger Behandlung ein Rezidiv, von dem er sich rasch erholte (Th.M., Abb. 30). In beiden Therapiegruppen blieben somit 19 bzw. 5 Patienten ohne Rezidiv.

Eine Verfälschung des CDAI ergab sich, wenn durch eine wahrscheinlich von der Grundkrankheit unabhängige Zweiterkrankung bzw. durch einen operativen Eingriff das Befinden eines Patienten so beeinträchtigt wurde, daß eine Erhöhung des CDAI resultierte.

8 sogenannte Pseudorezidive in diesem Sinne ergaben sich insgesamt bei 6 Patienten aufgrund rezidivierender Pankreatitiden (M.M.w, Abb. 12), eines Magencarcinoms (H.P.m, Abb. 22), einer Prostataresektion (F.F.m, Abb. 26), einer Rückverlegung des Anus praeters (E.K.m, Abb. 18), einer Nephrolithiasis (W.G.m, Abb. 13) und einer Ureterolithiasis (S.H.w, Abb. 19). Die Aktivitätsverläufe dieser Patienten sind zu den jeweiligen Zeiträumen daher nicht auszuwerten.

3.1.6 Operationen

Von 28 Patienten hatten sich 9 bzw. 3 Patienten der beiden Therapiegruppen vor Beginn der Studie bereits einer oder mehrerer Resektionsoperationen aufgrund ihrer Grundkrankheit unterzogen. Keiner dieser Patienten mußte erneut operiert werden. Einer dieser Patienten (alleinige Binotal^R-Therapie) erlitt ein Rezidiv.

Eine weder medikamentös noch operativ vorbehandelte Patientin mußte sich nach dreizehnmonatiger Therapie mit der Kombinationstherapie einer Resektion unterziehen, nachdem sich ihr Zustand nach einem Rezidiv nachhaltig verschlechterte.

3.1.7 Todesfälle

Von 28 Patienten der Therapiestudie verstarben während des Behandlungszeitraumes drei. Die Todesursachen - Magencarci-

nom (H.P.m, Abb. 22), Short-Bowel-Syndrom (B.M.w, Abb. 23) und Lungenembolie (D.E.w, Abb. 16) - waren sämtlich nicht auf eine erhöhte Krankheitsaktivität des Morbus Crohn zurückzuführen.

3.2. Ergebnisse der Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmungen

3.2.1 Allgemeines

Bei 29 Patienten mit Morbus Crohn wurden über einen Zeitraum von 1 bis 27 Monaten (im Durchschnitt 12,8 Monate) die Lipoid-A-Antikörpertiter durchschnittlich sechsmal pro Patient (1 - 15mal) im durchschnittlichen Abstand von 2,1 Monaten (0,25 - 12 Monate) mittels des passiven Hämolysetestes bestimmt.

Bezüglich Natur und klinischer Bedeutung von Lipoid A sei auf 4.3.1 A - F verwiesen. Aufgrund der Hinweise, daß Enterobakterien eine Rolle in der Ätiologie des Morbus Crohn spielen (siehe 4.2.1 Ab und 4.2.1 C) und der Befunde erhöhter Lipoid-A-Antikörpertiter bei Morbus Crohn (siehe 4.3.1 F) sollte die Frage eines Zusammenhangs zwischen der Höhe der Lipoid-A-Antikörpertiter und der Krankheitsaktivität geklärt werden:

- Bestehen zum Zeitpunkt der CDAI-Bestimmungen gleichsinnige Erhöhungen bzw. Erniedrigungen der Lipoid-A-Antikörpertiter oder gegensätzliche Verläufe der beiden Parameter?
- Erniedrigen sich die Lipoid-A-Antikörpertiter im Verlauf einer rein antibiotischen bzw. einer Kombinationstherapie aus Antibiotika und Glucocorticoiden?
- Wie verhalten sich die Lipoid-A-Antikörpertiter der Patienten, die bereits eine Resektionsoperation hinter sich hatten?

Tab. 29 zeigt die Lipoid-A-Antikörpertiter einer geschlechts- und altersspezifisch normalverteilten gesunden Kontrollgruppe ohne vorangegangenen Infekt.

Tab. 29

Kontrollgruppe der Lipoid-A-Antikörperbestimmungen

Titerhöhe	Titerstufe	Zahl der Personen
512	8	0
256	7	0
128	6	0
64	5	0
32	4	5
16	3	7
8	2	11
4	1	14
0	0	31
Gesamt:		68

Entsprechend dieser Ergebnisse wurden Lipoid-A-Antikörpertiter bis einschließlich 1:16 als normal angesehen. Die Titerstufe 3 galt somit als Grenze zwischen normalen und erhöhten Titern.

Das Patientengut wurde wiederum in die 2 Basisgruppen entsprechend der 2 Therapieformen eingeteilt. 1 weitere Patientin erhielt keine Therapie.

In Tab. 30 wurden die einzelnen Daten des Patientengutes zusammengefaßt.

Tab. 30

Übersicht: Lipoid-A-Antikörpertiter und Kombinationstherapie
aus Antibiotika und Glucocorticoiden

Pat.	Zeit (m)	Zahl	Abstand			Zahl der erhöhten Werte ($\geq 1:16$)	vor- operiert
			mi	ma	$\emptyset$		
M.B. m	25	7	3	5	3,5	1	nein
D.E. w	13	13	0,25	3	0,9	6	nein
B.F. w	12	5	0,5	7	2,2	0	ja
W.G. m	21	11	0,5	3	1,7	8	nein
A.G. w	3	3	1	1	1	2	ja
S.H. w	25	7	1	10	3,5	0	ja
Ch.K. w	12	5	0,5	6	2,4	3	nein
E.K. m	25	7	2	7	3,4	3	ja
S.L. m	23	4	4	12	5,5	0	nein
W.K. m	15	4	2	9	3,8	0	nein
M.M. w	23	10	1	5,5	2,25	4	nein
B.M. w	5	4	1	2	1,25	4	ja
U.P. w	3	3	1	1	1	0	nein
H.P. m	1	1	-	-	-	1	ja
S.P. w	27	11	0,25	9	2,4	7	nein
U.R. m	4	2	3	3	3	1	ja
W.R. m	8	5	1	3	1,2	0	ja
D.S. m	15	11	0,25	7	1,3	8	nein
B.Sch.w	14	7	0,5	5,5	1,8	7	nein
M.St. w	12	12	0,5	2	1,3	3	nein
A.T. w	19	15	0,5	2	1,2	14	nein
G.U. m	17	4	5	6	4	1	ja

Fortsetzung Tab. 30

Übersicht: Lipoid-A-Antikörpertiter und Ampicillintherapie

Pat.	Zeit (m)	Zahl	Abstand			Zahl der erhöhten Werte (>1:16)	vor- operiert
			mi	ma	Ø		
F.F. m	16	6	1	10	2,5	0	nein
I.H. w	3	4	0,5	1	0,5	0	nein
S.H. m	1	3	0,75	0,75	0,75	3	ja
D.M. m	2	2	1	1	1	0	nein
Th.M. m	25	8	14	0,25	3,4	1	ja
F.L. m	3	4	0,5	1	0,5	0	ja

Übersicht: Lipoid-A-Antikörpertiter / keine Therapie

M.F. w	6	3	0,5	0,5	0,5	3	ja
--------	---	---	-----	-----	-----	---	----

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels des exakten Testes nach Fisher und deskriptiv mit Hilfe der graphischen Darstellungen im Anhang.

3.2.2 Ergebnisse des exakten Testes nach Fisher

Um den Verlauf der zwei Parameter (Lipoid-A-Antikörpertiter und Crohn's Disease Activity Index) in Abhängigkeit von der Zeit beurteilen zu können, wurden die jeweiligen Werte zu bestimmten Zeitpunkten einander gegenübergestellt. Es wurden dabei die gleichen zeitlichen Gruppen $CDAI_0$ - $CDAI_5$ wie unter 2.5.1 beschrieben gebildet und dabei die der zeitlichen Zäsur am nächsten gelegenen Werte verwendet. Dazwischenliegende Werte werden mit dieser Methode also nicht berücksichtigt.

Tab. 31 und Tab. 32 veranschaulichen die Werte der Patienten der Auswertungsgruppen I - VI, die sich durch die ungleiche Beobachtungsdauer ergeben.

Die nicht therapierte Patientin M.F. wird gesondert unter 3.2.3 beschrieben.

Tab. 31

Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

1. Zeile: CDAI

2. Zeile: Lipoid-A-Antikörpertiter in Titerstufen

Pat.		<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>M.B.</u>	m	131	12	18	42	38	16
		5	3	2	0	0	2
<u>S.H.</u>	w	170	154	231	195	95	133
		1	0	0	0	1	0
<u>W.G.</u>	m	285	220	142	98	175	181
		6	6	5	6	4	3
<u>M.M.</u>	w	386	68	270	73	70	104
		5	5	0	4	3	2
<u>E.K.</u>	m	80	84	75	174	133	153
		4	5	0	0	4	0
<u>S.P.</u>	w	115	108	160	64	13	14
		4	4	2	6	3	3
<u>A.T.</u>	w	298	284	232	283	97	-
		6	5	4	4	4	-
<u>D.E.</u>	w	273	143	112	330	-	-
		2	5	4	1	-	-
<u>B.F.</u>	w	171	318	181	169	-	-
		0	0	0	0	-	-
<u>Ch.K.</u>	w	254	124	77	163	-	-
		4	5	2	4	-	-
<u>S.L.</u>	m	249	53	30	16	-	-
		0	2	0	0	-	-
<u>B.M.</u>	w	250	181	281	335	-	-
		5	6	6	6	-	-
<u>D.S.</u>	m	241	70	162	116	-	-
		5	4	5	3	-	-

VI

V

Fortsetzung Tab. 30

Pat.	<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>B.Sch.w</u>	168	52	52	117	-	-
	7	4	7	5	-	-
<u>M.St. w</u>	227	186	256	88	-	-
	2	1	0	0	-	-
<u>G.U. m</u>	84	65	67	77	-	-
	6	1	0	2	-	-
<u>W.K. m</u>	74	70	72	-	-	-
	3	0	0	-	-	-
<u>W.R. m</u>	222	206	139	-	-	-
	3	2	2	-	-	-
<u>U.P. w</u>	125	127	-	-	-	-
	0	2	-	-	-	-
<u>U.R. m</u>	103	82	-	-	-	-
	6	1	-	-	-	-
<u>A.G. w</u>	360	-	-	-	-	-
	0	-	-	-	-	-
<u>H.P. m</u>	380	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-

I

Tab. 32

Patienten mit alleiniger Ampicillin-Therapie

Pat.	<u>CDAI</u> ₀	<u>CDAI</u> ₁	<u>CDAI</u> ₂	<u>CDAI</u> ₃	<u>CDAI</u> ₄	<u>CDAI</u> ₅
<u>F.F. m</u>	234	108	212	162	-	-
	0	0	0	0	-	-
<u>I.H. w</u>	255	113	-	-	-	-
	2	3	-	-	-	-
<u>S.H. m</u>	378	272	-	-	-	-
	6	4	-	-	-	-
<u>F.L. m</u>	106	87	-	-	-	-
	3	2	-	-	-	-
<u>D.M. m</u>	235	124	-	-	-	-
	1	0	-	-	-	-

I

Die Ergebnisse des exakten Testes nach Fisher (Vierfelder-tafeln) mit zweiseitiger Testung sind in den Tab. 33 und 34 dargestellt.

Tab. 33

Patienten mit der Kombinationstherapie Antibiotika und Glucocorticoide

n.s. = nicht signifikant

Auswertungs-

<u>gruppe</u>	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
I	n.s.	-	-	-	-	-
II	n.s.	n.s.	-	-	-	-
III	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-
IV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-
V	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-
VI	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	$p \leq 0,01$

Tab. 34

Patienten mit der alleinigen Ampicillin-Therapie

Auswertungs-

<u>gruppe</u>	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
I	n.s.	n.s.	-	-	-	-
II - III	nicht auswertbar					

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß mit dem exakten Test nach Fisher keine signifikante Abhängigkeit der CDAI-Werte und der Lipoid-A-Antikörpertiter im Sinne einer gleichsinnigen Erhöhung bzw. Erniedrigung im Verlauf bewiesen werden konnte. Das signifikante Ergebnis der Auswertungsgruppe IV nach ca. 24 Monaten (6 Patienten) kann vernachlässigt werden, da es als Einzelwert keine Aussagekraft besitzt.

3.2.3 Beschreibung der Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe

Die Lipoid-A-Antikörpertiter werden mit den gleichzeitig bestimmten CDAI-Werten verglichen. Eine aussagekräftige Änderung des Titerverlaufes kann nur bei einer Differenz von 2 Titerstufen angenommen werden. Im Anhang wurden die graphischen Darstellungen der Verläufe entsprechend der Untergruppen von Tab. 10 und Tab. 15 (3.1.2) abgebildet (Abb. 3 - 31).

Bei 2 mit der Kombinationstherapie bzw. rein antibiotisch behandelten Patienten (B.F.w, Abb. 20; F.F.m, Abb. 26) konnte während der ganzen Beobachtungsdauer zur Zeit der CDAI-Bestimmungen kein Lipoid-A-Antikörpertiter nachgewiesen werden. Beide Patienten hatten einen chronischen Krankheitsverlauf. Die CDAI-Werte der bereits operierten Patientin B.F. waren ständig erhöht (CDAI > 150), die des nicht voroperierten Patienten F.F. teils erhöht, teils niedrig.

Die Lipoid-A-Antikörpertiter von 8 Patienten (W.K.m, Abb. 4; S.L.m, Abb. 8; U.P.w, Abb. 11; S.H.w, Abb. 19; W.R.m, Abb. 21; F.L.m, Abb. 25; D.M.m, Abb. 27; I.H.w, Abb. 28) lagen ständig im Normbereich ($\leq 1:16$). 3 Patienten davon befanden sich während dieser Zeit im inaktiven Krankheitsstadium, und 5 Patienten wiesen wenigstens einmal CDAI-Werte > 150 auf. Einer Operation vor Beginn der Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmungen hatten sich bereits 3 Patienten unterzogen. 3 Patienten wurden allein antibiotisch behandelt, 5 erhielten zusätzlich Glucocorticoide.

Die Lipoid-A-Antikörpertiter von 3 Patienten (G.U.m, Abb. 5; U.R.m, Abb. 6; M.B.m, Abb. 7) lagen zur Zeit der Messungen mindestens einmal über der Normgrenze, während die Patienten sich ständig in Remission befanden. 2 Patienten waren voroperiert. Alle erhielten die Kombinationstherapie.

Eine ständige Lipoid-A-Antikörpertitererhöhung bei gleichzeitig ständig erhöhten CDAI-Werten fand sich bei 3 Patienten

(B.M.w, Abb. 23; S.H.m, Abb. 29; M.F.w, Abb. 31). Die Patientin M.F. erhielt keine medikamentöse Therapie, der Patient S.H. allein Binotal^R. Alle Patienten waren bereits Darm(-teil)-re-seziert.

Einen gleichsinnigen Verlauf der Antikörpertiter und des CDAI kann bei 1 Patienten (D.S., Abb. 14) angenommen werden. Der mit Binotal^R und Urbason^R behandelte Patient war nicht operiert.

4 Patienten wiesen einen gegensinnigen Verlauf der beiden Parameter auf (B.Sch.w, Abb. 9; D.E.w, Abb. 16; M.M.w, Abb. 12; E.K.m, Abb. 18). Alle Patienten erhielten die Kombinations-therapie. Ein Patient war bereits operiert.

Bei dem Patienten H.P. (Abb. 22) wurde nur eine Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmung durchgeführt, die einen Titer von 1:16 ($\hat{=}$ Titerstufe 3) zum Zeitpunkt des zuletzt bestimmten CDAI-Wertes von ca. 380 ergab.

Bei 7 Patienten (M.St.w, Abb. 10; W.G.m, Abb. 13; A.T.w, Abb. 15; Ch.K.w, Abb. 17; S.P.w, Abb. 3; A.G.w, Abb. 24; Th.M.m, Abb. 30) wechselten gleich- und gegensinnige Verläufe der beiden Parameter miteinander ab. Eine einheitliche Tendenz war nicht zu erkennen. 1 Patient erhielt Binotal^R allein. 2 Patienten waren bereits operiert.

Die beschriebenen Beobachtungen wurden nachfolgend in Tab. 35 zusammengefaßt. Der Patient H.P. mit nur einer Antikörpertiterbestimmung ist darin nicht berücksichtigt.

Tab. 35

Zusammenfassung der Verläufe der Lipoid-A-Antikörpertiter und des CDAI

LAA	= Lipoid-A-Antikörpertiter
CDAI	= Crohn's Disease Activity Index
n	= Anzahl der Patienten
Ant. + C	= Antibiotika + Glucocorticoide
Ant.	= Antibiotika
LAA (>1:16)	= einmalige Erhöhung der Lipoid-A-Antikörpertiter
//	= gleichsinniger Verlauf von LAA und CDAI
++	= gegensinniger Verlauf von LAA und CDAI

Verlauf	n	operiert	Ant. + C	Ant.	keine Therapie
LAA ($\leq$ 1:16)	10	4	6	4	0
LAA (>1:16) CDAI < 150	3	2	3	0	0
LAA (>1:16) CDAI > 150	3	3	1	1	1
LAA // CDAI	1	0	1	0	0
LAA ++ CDAI	4	1	4	0	0
kein Zusammenhang	7	2	6	1	0
	28	12	21	6	1

Während des Therapiezeitraumes lagen die Antikörpertiter von 10 Patienten, von denen 4 ausschließlich antibiotisch behandelt wurden, ständig im Normbereich (W.K.m, Abb. 4; S.H.m, Abb. 8; U.P.w, Abb. 11; S.H.w, Abb. 19; B.F.w, Abb. 20; W.R.m, Abb. 21; F.L.m, Abb. 25; F.F.m, Abb. 26; D.M.m, Abb. 27; I.H.w, Abb. 28). Bei 5 Patienten, von denen einer allein Binotal^R erhielt, waren die Antikörpertiter bei jeder Messung erhöht (B.Sch.w, Abb. 9; B.M.w, Abb. 23; S.H.m, Abb. 29; A.G.w, Abb. 24; M.F.w, Abb. 31).

9 Patienten mit der Kombinationstherapie (S.P.w, Abb. 3; M.St.w, Abb. 10; M.M.w, Abb. 12; W.G.m, Abb. 13; D.S.m, Abb. 14; A.T.w, Abb. 15; D.E.w, Abb. 16; Ch.K.w, Abb. 17; E.K.m, Abb. 18) zeigten wechselnde Verläufe der Antikörpertiter mit temporären Erhöhungen bzw. Phasen im Normbereich.

Bei 3 mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten (G.U.m, Abb. 5; U.R.m, Abb. 6; M.B.m, Abb. 7) und einem mit Binotal^R behandelten Patienten (Th.M., Abb. 30) läßt sich eine Tendenz erhöhter Antikörpertiter zum Normbereich erkennen.

Verläufe mit zu Beginn erniedrigten Antikörpertitern, die ständig stiegen, wurden nicht beobachtet.

Der einmalig bestimmte, normale Antikörpertiter bei dem Patienten H.P. ist nicht aussagekräftig.

Tab. 36 stellt diese Befunde zusammengefaßt dar.

Tab. 36

Tendenz der LAA-Verläufe

Tendenz der LAA-Verläufe	Zahl der Patienten	Ant. + C	Ant.	keine Therapie
fallend	4	3	1	0
gleichbleibend				
niedrig ($\leq 1:16$)	10	6	4	0
gleichbleibend				
erhöht ($> 1:16$)	5	3	1	1
wechselnd	9	9	0	0

12 Patienten mit mehreren Titerbestimmungen waren bereits zu Beginn der Studie operiert. Die Titer von 4 Patienten (S.H.w, Abb. 19; B.F.w, Abb. 20; W.R.m, Abb. 21; F.L.m, Abb. 25) lagen stets im Normbereich. Ständig erhöht waren die Antikörpertiter bei 3 Patienten (B.M.w, Abb. 23; S.H.m, Abb. 29; M.F.w, Abb. 31). Eine Tendenz zu niedrigen Werten zeigten 3 Patienten (G.U.m, Abb. 5; U.R.m, Abb. 6; Th.M.m, Abb. 30). Einen wechselnden Verlauf wiesen 2 Patienten auf (E.K.m, Abb. 18; A.G.w, Abb. 24). Der Patient H.P. mit einem Antikörpertiter im Normbereich wurde nicht berücksichtigt.

Tab. 37

Verlauf der LAA bei bereits resezierten Patienten

ständig erhöhte LAA ($>1:16$)	3 Patienten
ständig im Normbereich liegende LAA ($\leq 1:16$)	4 Patienten
fallende LAA	3 Patienten
wechselnder Verlauf der LAA	2 Patienten

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Frage nach einer gleich- bzw. gegensinnigen Erhöhung bzw. Erniedrigung der CDAI-Werte und Lipoid-A-Antikörpertiter muß nach den Resultaten des exakten Testes nach Fisher in zweiseitiger Testung mit nur einem signifikanten Ergebnis verneint werden.

Zum Zeitpunkt der CDAI-Bestimmungen gemessene Antikörpertiter bei 28 Patienten lagen bei 10 Patienten im Normbereich. 3 Patienten befanden sich während der ganzen Beobachtungsdauer in einem inaktiven Krankheitsstadium, während ihre Lipoid-A-Antikörpertiter mindestens einmal erhöht waren.

Bei 3 sich ständig in einem aktiven Krankheitsstadium befindlichen Patienten waren auch die Antikörpertiter zu den jeweiligen Zeitpunkten erhöht. 1 Patient wies einen gleichsinnigen Verlauf beider Parameter auf. Ein gegensätzlicher Verlauf fand sich bei 4 Patienten. 7 Patienten zeigten wechselhafte Verläufe.

Von den mit der Kombinationstherapie behandelten 21 Patienten war die Tendenz der Antikörpertiterverläufe während der Therapiedauer bei 4 Patienten fallend, bei 9 Patienten wechselhaft, bei 6 Patienten gleichbleibend im Normbereich und bei 3 Patienten gleichbleibend erhöht.

Die Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe der 6 ausschließlich antibiotisch behandelten Patienten erwiesen sich bei 1 Patient als fallend, bei 4 als stationär im Normbereich und bei 1 Patient gleichbleibend im pathologischen Bereich.

Die Antikörpertiter der nicht behandelten Patientin lagen immer über der Normgrenze.

Von 12 vor Studienbeginn bereits operierten Patienten wiesen 4 Patienten stets im Normbereich liegende und 3 Patienten stets erhöhte Antikörpertiter auf. Eine fallende Tendenz fand sich bei 3 Patienten, ein wechselhafter Verlauf bei 2 Patienten.

A N H A N G

Legende zu den Abb. 3 - 31

Ordinate links: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
in Punkten

1 Teilstrich $\hat{=}$ 20 Punkte

—•—•—•—•—•—•— = GW_{CDAI} = Grenzwert des CDAI bei 150
Punkten zwischen aktivem und inaktivem
Krankheitszustand

Ordinate rechts: Lipoid-A-Antikörpertiter (LAA) in
Titerstufen

1 Teilstrich $\hat{=}$ 1 Titerstufe

— — — — — = ONG_{LAA} = Obere Grenze der Lipoid-A-
Antikörpertiter bei Titerstufe 3

Abszisse: Beobachtungsdauer (t) in Monaten

1 Teilstrich $\hat{=}$ 1 Monat

X.Y. $\vec{O}$, $\vec{Q}$ = Patientenname, männlich, weiblich

() = Morbus-Crohn-unabhängige Erkrankung
bzw. Operation

B = Binotal^R

O = Oracef^R

U = Urbason^R

Ul = Ultralan^R

DH = Decortin-H^R

A = Azulfidine^R

—•—•—•—•—•—•— = Verlauf des CDAI

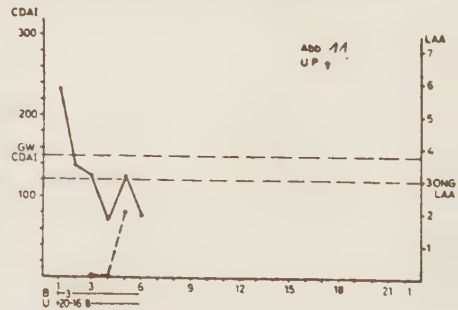
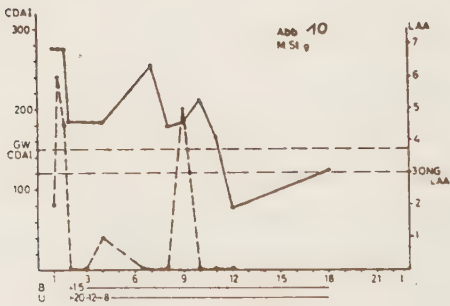
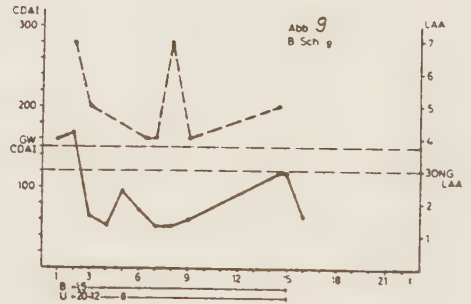
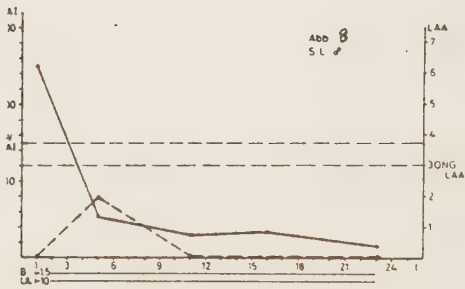
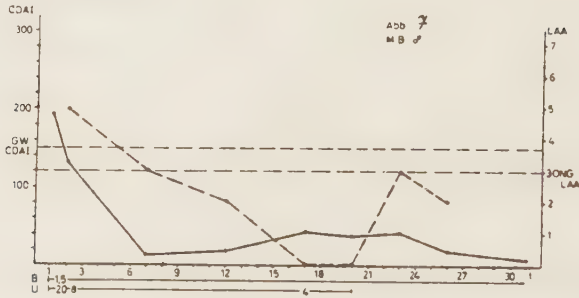
—•—•—•—•—•—•— = Verlauf der LAA

— — — — — = Beginn der Therapie

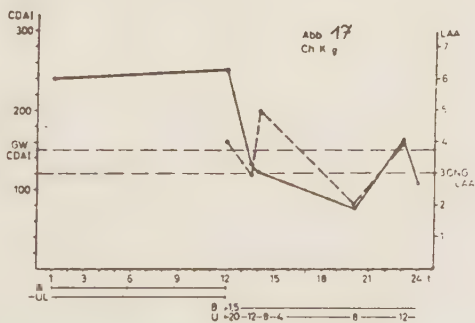
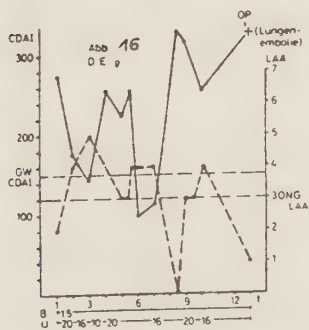
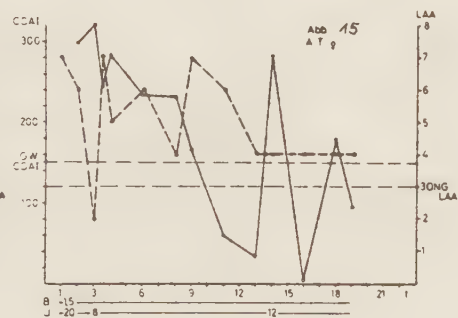
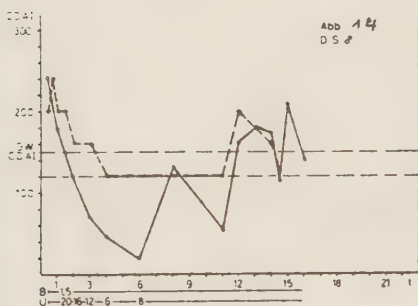
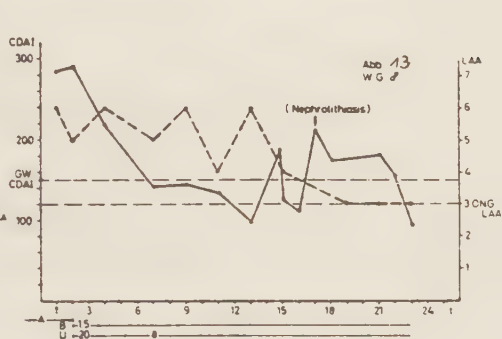
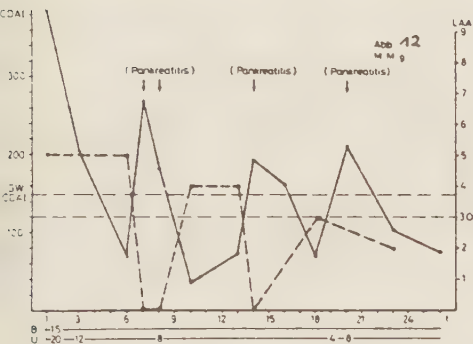
— — — — — = Ende der Therapie

— 20 — = Dosis in mg (U, Ul, DH) bzw. in g (B, O)

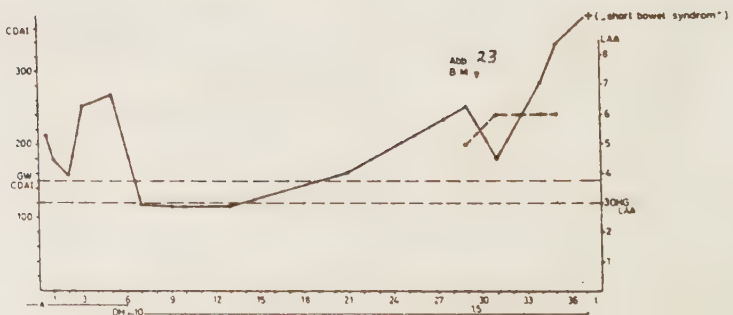
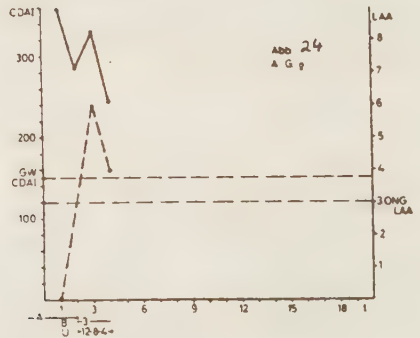
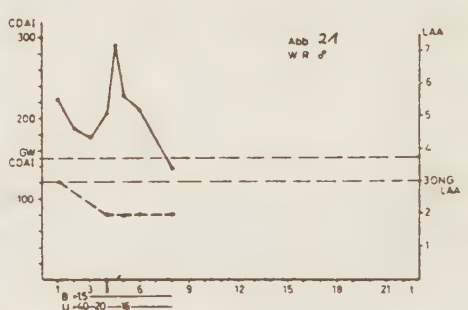
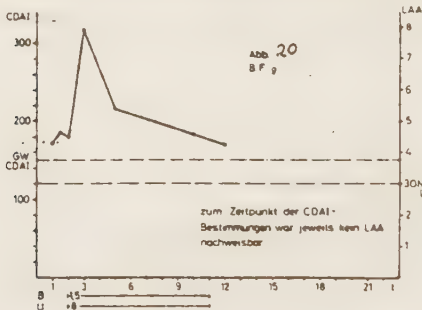
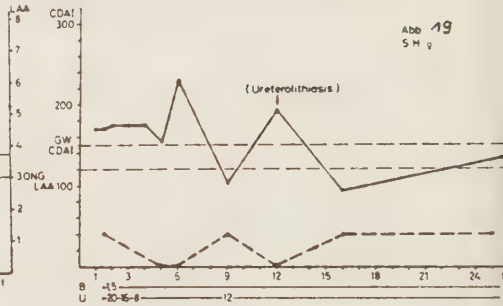
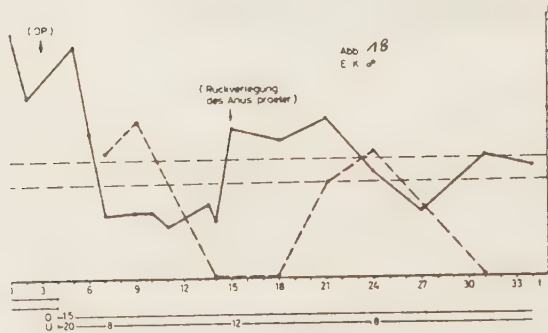
Gruppe 2)A): CDAI > 150, unvorbehandelt



Gruppe 2)B)a): CDAI > 150, vorbehandelt mit Medikamenten

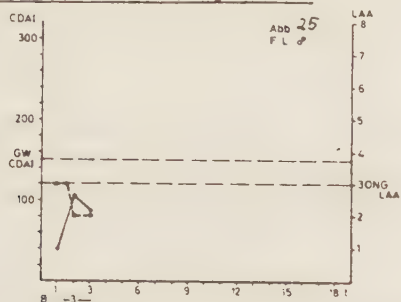


Gruppe 2)B)b): CDAI > 150, operiert

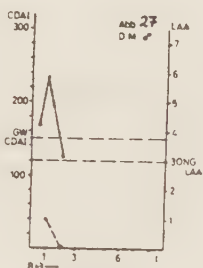
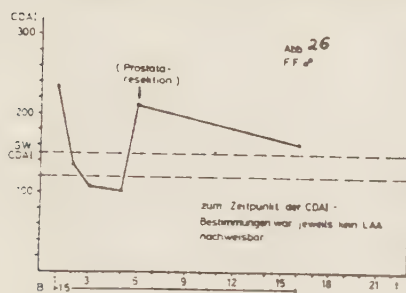


Patienten mit ausschließlicher Ampicillin-Therapie

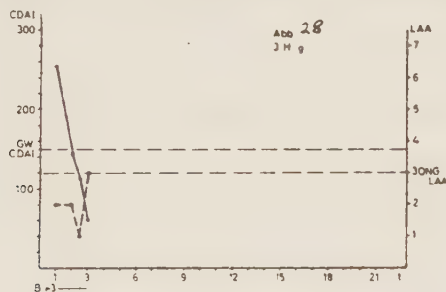
Gruppe 1)B)b): CDAI < 150, operiert



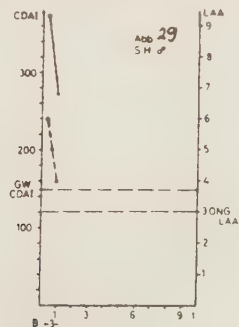
Gruppe 2)A): CDAI > 150, unvorbehandelt

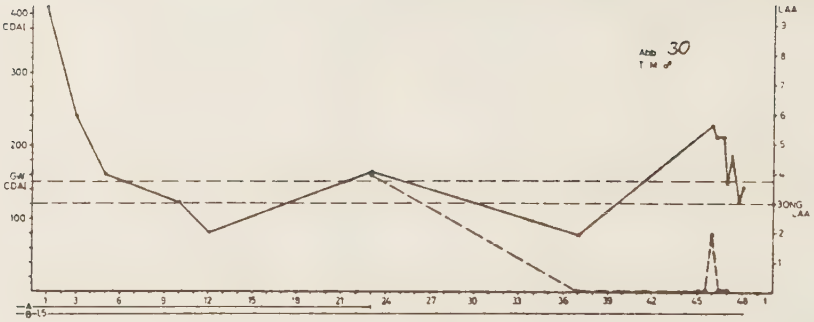


Gruppe 2)B)a): CDAI > 150, vorbehandelt mit Medikamenten

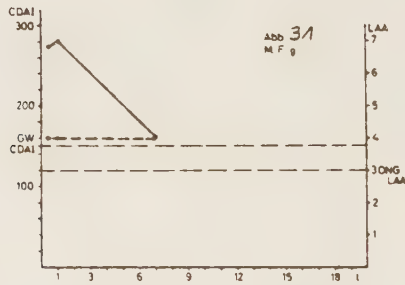


Gruppe 2)B)b): CDAI > 150, operiert





Patienten ohne Therapie



3.3. Ergebnisse der CEA-Serumkonzentrationsbestimmungen

3.3.1 Allgemeines

Bei 29 Patienten mit Morbus Crohn wurden die CEA-Serumkonzentrationen im Mittel sechsmal pro Patient (1 - 13mal) über einen Zeitraum von durchschnittlich 14,2 Monaten (1 - 46 Monate) im durchschnittlichen Abstand von 2,2 Monaten (0,25 - 15 Monate) gemessen.

Mehrere Untersucher stellten erhöhte CEA-Konzentrationen im Serum bei chronisch-entzündlichen Krankheiten und auch bei M. Crohn fest (siehe 4.4).

Zweck dieser Studie war, den Zusammenhang zwischen CEA-Serumwerten und Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn zu klären.

Mit dem vorliegenden Radioimmunoassay von Lamerz und Ruider (307) wurden bei 60 Normalpersonen im Alter von 17 bis 25 Jahren ausschließlich Konzentrationen unter 3 ng/ml gemessen.

Diesen Resultaten gemäß und in Übereinstimmung mit der Literatur wurde eine CEA-Serumkonzentration > 3 ng/ml als erhöht angesehen.

Tab. 38 stellt die Daten des Patientengutes zusammen. Da Raucher ebenfalls erhöhte CEA-Serumkonzentrationen aufweisen können, wurde festgehalten, welche Patienten rauchen.

Tab. 38

Übersicht: Carcinoembryonales Antigen

Pat.	Zeit (m)	n	Abstand			Raucher	vor- operiert	Zahl der erhöhten Werte (> 3 ng/ml)	
			mi	ma	Ø				
M.B.	m	31	8	3	10	3,8	nein	nein	0
D.E.	w	13	9	0,5	4	3	nein	nein	2
F.F.	m	16	6	1	10	2,5	ja	nein	1
B.F.	w	5	3	0,5	3,5	1,3	ja	ja	0
M.F.	w	1	2	0,5	0,5	0,5	nein	ja	0
W.G.	m	23	12	0,25	5,5	1,8	nein	nein	1
A.G.	w	4	3	1	2	0,8	nein	ja	0
S.H.	w	26	8	1	10	3,1	nein	ja	0
I.H.	w	3	4	0,5	1,5	0,7	nein	nein	2
S.H.	m	1	2	0,5	0,5	0,5	nein	ja	0
E.K.	m	34	9	3	8,5	3,7	nein	ja	1
Ch.K.	w	10	2	9,5	9,5	9,5	ja	nein	0
W.K.	m	16	3	6	9	5	nein	nein	1
S.L.	m	23	5	4	8	4,5	nein	nein	1
F.L.	m	1	1	-	-	-	nein	ja	0
M.M.	w	21	9	1	4	2,2	nein	nein	2
B.M.	w	8	4	1	5	1,8	nein	ja	3
D.M.	m	2	2	1	1	1	nein	nein	0
Th.M.	m	46	7	0,25	15	4,5	nein	ja	0
U.P.	w	5	3	1	2	1	nein	nein	0
H.P.	m	1	1	-	-	-	ja	ja	1
S.P.	m	27	12	0,25	5,25	2,2	ja	nein	1
W.R.	m	8	5	0,25	2,25	1	ja	ja	3
U.R.	m	1	1	-	-	-	nein	ja	0
G.U.	m	19	4	2	10	4,5	nein	ja	4
D.S.	m	15	12	0,25	3	1,1	nein	nein	1
B.Sch.	w	12	6	1	5	1,7	nein	nein	0
M.St.	w	18	14	0,5	6	1,1	nein	nein	5
A.T.	w	19	12	0,5	3	1,5	ja	nein	1

Da ein Einfluß der Therapie auf die Höhe der CEA-Serumkonzentrationen nicht angenommen wird, wurde das Patientengut in keine weiteren Untergruppen mehr unterteilt. Es gelangen nur die Patienten zur Auswertung, deren CEA-Werte mindestens einmal erhöht waren.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher und deskriptiv mittels graphischer Darstellungen (Abb. 32 - 57) im Anhang.

3.3.2 Ergebnisse des exakten Testes nach Fisher

Wie unter 3.2.2 wurden die Häufigkeiten gleichsinnig erhöhter bzw. erniedrigter CDAI- und CEA-Werte in Vierfeldertafeln unter Benutzung der zeitlichen Gruppen $CDAI_0$ - $CDAI_5$ einander gegenübergestellt.

In Tab. 39 sind die Werte der 15 Patienten, die im Beobachtungszeitraum mindestens einmal CEA-Konzentrationen im Serum > 3 ng/ml aufwiesen, zusammengestellt. Die Patienten E.K.m und W.K.m konnten aufgrund der Abstände der Bestimmungen nicht in das Schema einbezogen werden. Sie treten nur mit ihrem Erstwert in Auswertungsgruppe I in Erscheinung und werden gesondert unter 3.3.3 besprochen.

Die zweiseitige Testung mittels Vierfeldertafeln im exakten Test nach Fisher ergab folgende Resultate:

Tab. 40

Patienten mit erhöhten CEA-Serumkonzentrationen

Auswertungs-

<u>gruppe</u>	<u>CDAI₀</u>	<u>CDAI₁</u>	<u>CDAI₂</u>	<u>CDAI₃</u>	<u>CDAI₄</u>	<u>CDAI₅</u>
I	n.s.	-	-	-	-	-
II	n.s.	n.s.	-	-	-	-
III	n.s.	n.s.	n.s.	-	-	-
IV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-
V	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	$p \leq 0,01$	-
VI	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$

Im exakten Test nach Fisher konnten in der Auswertungsgruppe V (11 Patienten) zum Zeitpunkt CDAI₄ (18 Monate) und in der Auswertungsgruppe VI (7 Patienten) zu den Zeitpunkten CDAI₀ (Anfangswerte), CDAI₃ (nach 12 Monaten), CDAI₄ (nach 18 Monaten) und CDAI₅ (nach 24 Monaten) signifikante Resultate ermittelt werden. Die Ergebnisse basieren auf gleichzeitige Erniedrigungen der CDAI- und CEA-Werte.

3.3.3 Beschreibung der Serum-CEA-Konzentrationsverläufe

Die Serum-CEA-Konzentrationen von 29 Patienten mit Morbus Crohn werden im Verlauf mit den gleichzeitig bestimmten CDAI-Werten verglichen.

Bei 3 Patienten (F.L.m, H.P.m und U.R.m) wurde jeweils nur eine CEA-Bestimmung durchgeführt. Diese war bei dem Patienten mit dem metastasierenden Magencarcinom erhöht (H.P.), bei den anderen im Normbereich.

Bei 11 Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen die CEA-Serumkonzentrationen im Normbereich (M.B.m, B.F.w, M.F.w, A.G.w, S.H.w, S.H.m, Ch.K.w, D.M.m, Th.M.m, U.P.w, B.Sch.w). Die graphischen Darstellungen der CEA-Serumkonzentrationsverläufe im Vergleich mit den CDAI-Werten sind aus den Abb.

32 - 42 im Anhang zu ersehen.

Bei 15 Patienten lag zu den jeweiligen Zeitpunkten mindestens ein erhöhter Meßwert vor. Aus dieser Gruppe kann nur bei 2 Patienten von einem gleichsinnigen Verlauf beider Parameter gesprochen werden (I.H.w, Abb. 43 und S.L.m, Abb. 44). Bei 3 weiteren Patienten (B.M.w, Abb. 45; S.P.w, Abb. 46; D.S.m, Abb. 47) ist der Verlauf annähernd gleichsinnig.

Im Beobachtungszeitraum der restlichen 10 Patienten wechseln sowohl gleich- als auch gegensinnige Verläufe beider Parameter miteinander ab. Die CDAI-Werte von 4 Patienten (F.F.m, Abb. 48; W.G.m, Abb. 49, M.M.w, Abb. 50 und E.K.m, Abb. 51) können wegen Verfälschungen des CDAI durch Begleiterkrankungen bzw. Eingriffe (Prostatarsektion, Nephrolithiasis, Pankreatitiden, Rückverlegung des Anus praeter) nicht schlüssig beurteilt werden. Bei 1 Patientin (A.T.w, Abb. 52) wird ein Rezidiv der Grundkrankheit auch von einem CEA-Serumkonzentrationsanstieg begleitet. Bei den verbliebenen 5 Patienten läßt sich keine Gesetzmäßigkeit der Verläufe erkennen (D.E.w, Abb. 53; W.K.m, Abb. 54; W.R.m, Abb. 55; M.St.w, Abb. 56 und G.U.m, Abb. 57).

Tab. 41 faßt die Ergebnisse zusammen.

Tab. 41

Zusammenfassung der Verläufe der CEA-Serumkonzentrationen und des CDAI

CDAI = Crohn's Disease Activity Index
CEA = CEA-Serumkonzentrationen
n = Anzahl der Patienten
// = gleichsinniger Verlauf von CEA und CDAI

Verlauf	Anzahl der Patienten
nur 1 Messung	3
CEA $\leq$ 3 ng/ml	11
CEA // CDAI	5
wechselhafte Verläufe	10

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 29 Patienten mit Morbus Crohn wurden CEA-Serumkonzentrationsbestimmungen über unterschiedliche Zeiträume durchgeführt.

Bei 3 Patienten erfolgten die Messungen nur einmal.

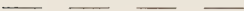
11 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Bestimmungen jeweils CEA-Serumkonzentrationen im Normbereich ($\text{CEA} \leq 3 \text{ ng/ml}$) auf.

2 bzw. 3 Patienten zeigten einen gleichsinnigen bzw. annähernd gleichsinnigen Verlauf der CDAI- und CEA-Werte im Sinne einer gleichzeitigen Erhöhung bzw. Erniedrigung.

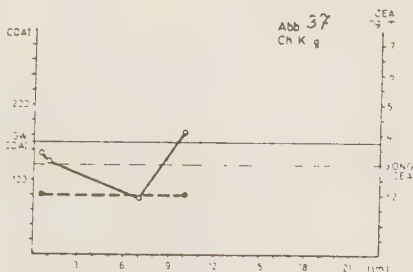
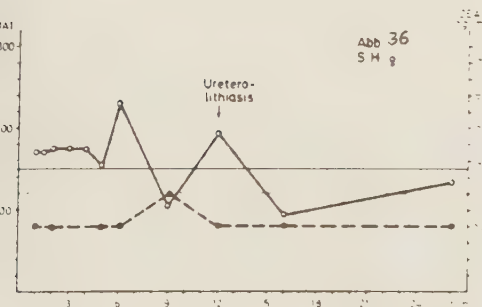
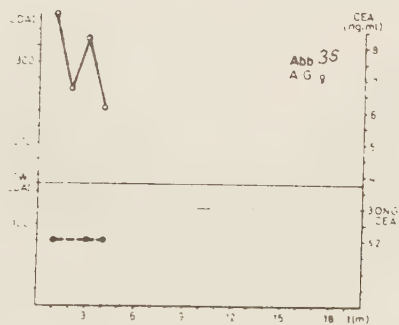
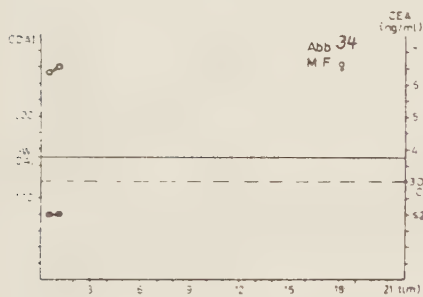
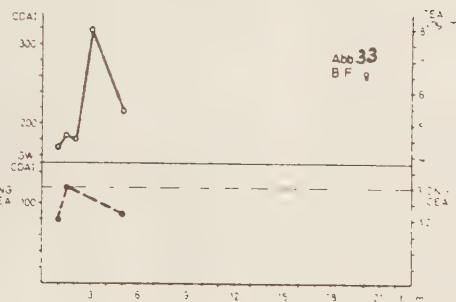
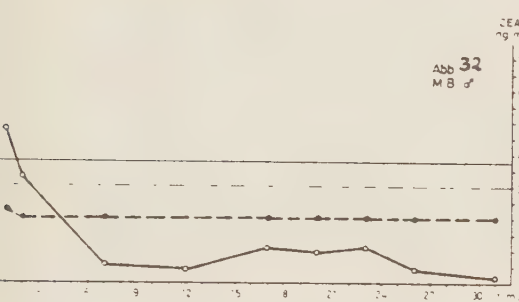
Bei 10 Patienten ergibt sich kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen der Aktivität des Morbus Crohn und den CEA-Serumkonzentrationsmessungen.

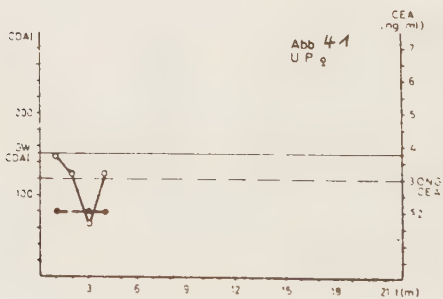
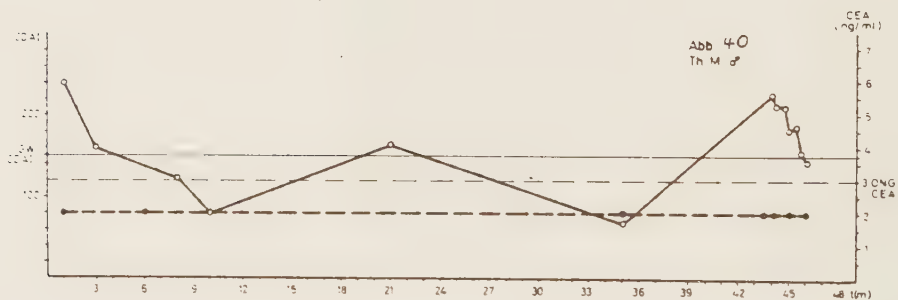
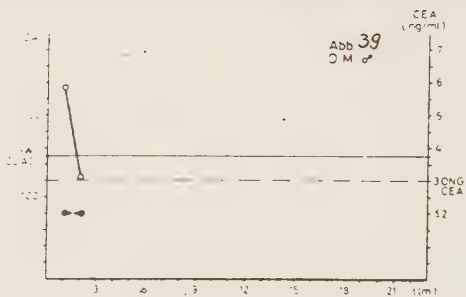
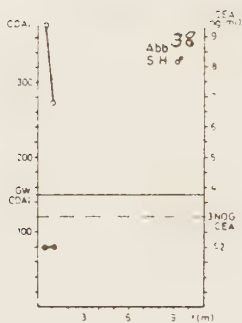
A N H A N G

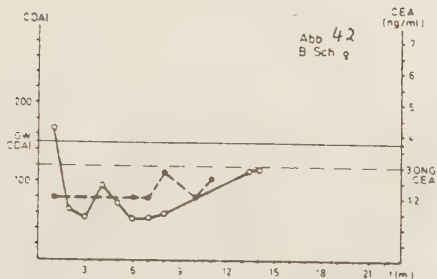
Legende zu den Abb. 32 - 57

Ordinate links:	Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Punkten 1 Teilstrich $\hat{=}$ 20 Punkte
	= GW_{CDAI} = Grenzwert des CDAI bei 150 Punkten zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand
Ordinate rechts:	CEA-Serumkonzentrationen in ng/ml 1 Teilstrich $\hat{=}$ 1 ng/ml
	= ONG_{CEA} = Obere Normgrenze der CEA- Serumkonzentrationen bei 3 ng/ml
Abszisse:	Beobachtungsdauer (t) in Monaten 1 Teilstrich $\hat{=}$ 1 Monat
X.Y., ♀, ♂	= Patienteninitialen, weiblich, männlich
()	= Morbus-Crohn-unabhängige Erkrankung bzw. Operation

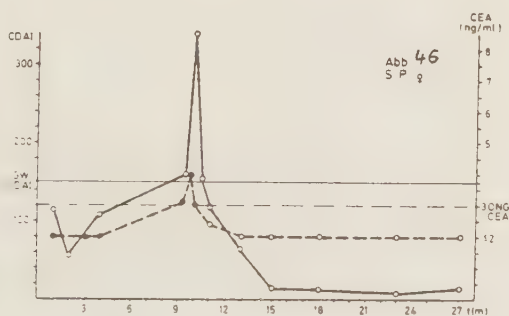
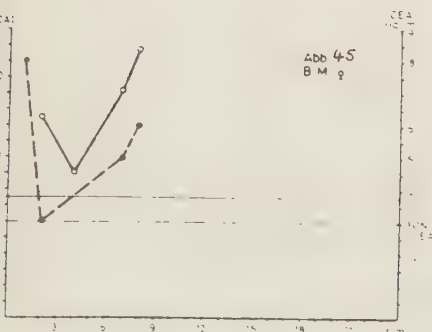
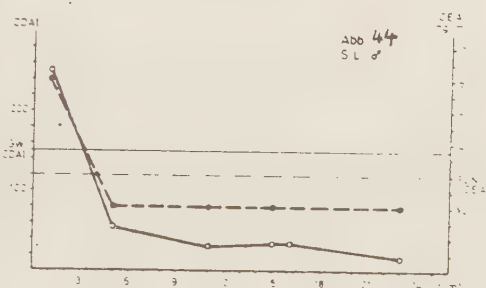
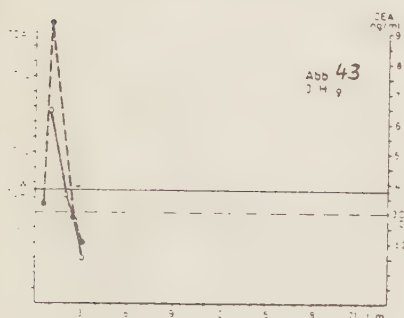
Patienten mit CEA-Serumkonzentrationswerten im Normbereich

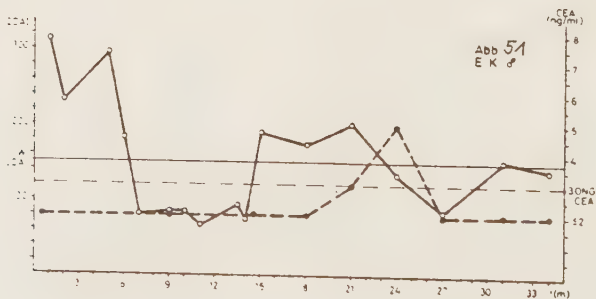
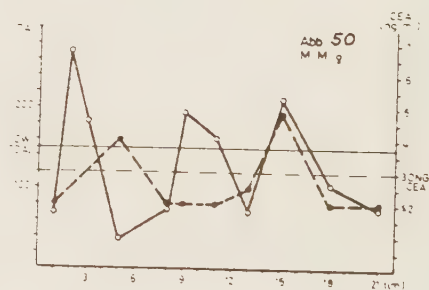
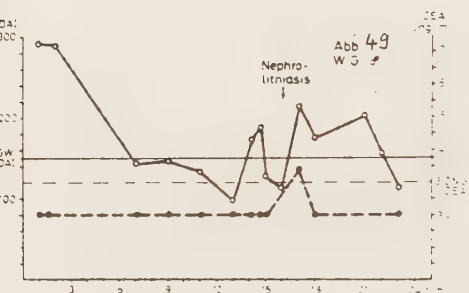
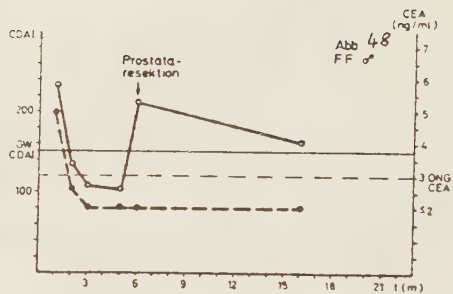
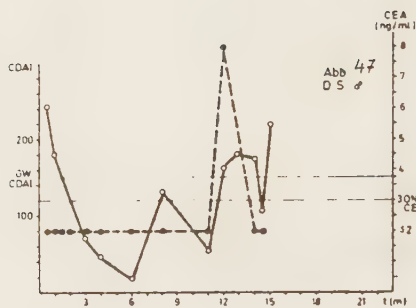


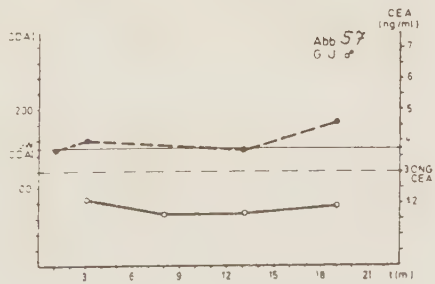
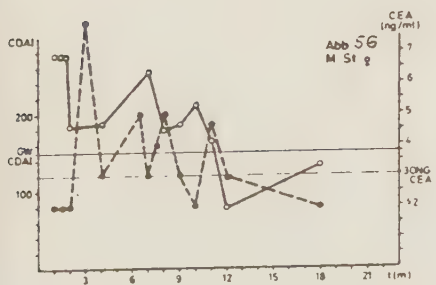
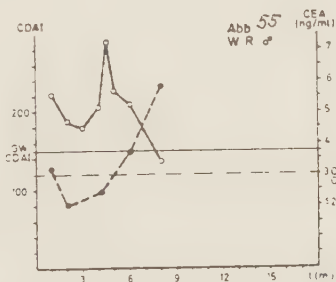
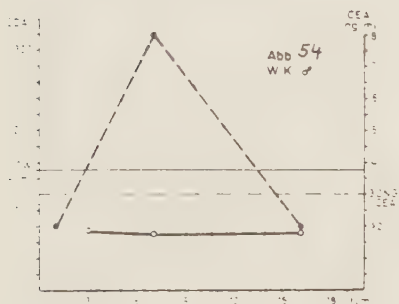
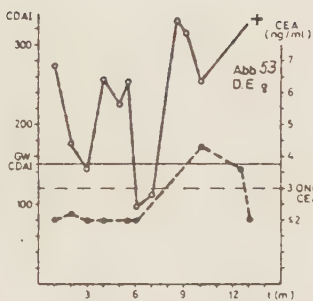
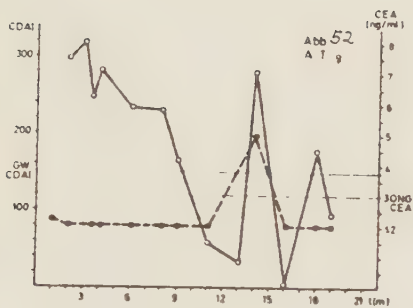




Patienten mit erhöhten CEA-Serumkonzentrationswerten







4. Diskussion

4.1 Crohn's Disease Activity Index

Die Notwendigkeit, allgemeingültige Kriterien für die Bestimmung der Aktivität einer Krankheit aufzustellen, ergibt sich bei einer ätiologisch unklaren und in ihrer Ausprägung so variablen Erkrankung wie dem Morbus Crohn spätestens bei der Beurteilung des Therapieerfolges. Zahlreiche Therapiestudien sind nicht zuletzt deswegen so wenig aussagekräftig, weil sie nicht miteinander verglichen werden können. Für die vorliegenden Verlaufsbeobachtungen wurde nun versucht, die Ergebnisse mittels eines Aktivitätsindex vergleichbar und reproduzierbar zu machen.

Mehrere Versuche wurden unternommen, klinische und labor-technische Parameter zu erfassen, die die Krankheitsaktivität des Morbus Crohn widerspiegeln.

Farock und Mitarbeiter erachteten die 1-Stunden-Sedimentationsrate, die Serumalbumin- und die Serumlysozymkonzentration als Kriterien für eine Einteilung des Morbus Crohn in ein inaktives, mildes, mäßig oder ernst verlaufendes Stadium (163). Nach Koldkjaer und Mitarbeitern ist u.a. durch die Plasmalysozymaktivität die Abgrenzung ernsterer Fälle bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa von leichteren Verläufen möglich (278). Nach Fielding korrelieren die Serumalbumin- und Seromucoidwerte am besten mit der Krankheitsaktivität. Von den klinischen Parametern soll das Körpergewicht in Zusammenhang mit Hb, Vit.-B₁₂-Spiegel, Serumfolat, Eisen, Albumin, Globulinen und alkalischer Phosphatase den größten Aussagewert besitzen (171). Der Verlauf des Körpergewichtes, der abdominalen Beschwerden, der Stuhlfrequenz und des Proteinverlustes durch den Darm sind nach van Tongeren und Eekhout am besten geeignet, die Effektivität einer medikamentösen Therapie zu beurteilen (506).

Talstad und Gjone erstellten 1976 den ersten Aktivitätsindex

für den Morbus Crohn. Als Parameter galten Diarrhoen, Gewichtsverlust, Bauchschmerz, Allgemeinzustand, Hb, BSG, Albuminkonzentration und Thrombocytenzahl, denen eine Wichtung von 1 bis 4 Punkten zukam. Die addierte Punktzahl, verglichen mit der maximal erreichbaren, ergab die prozentuale Krankheitsaktivität. Der Index gilt jeweils für den Augenblick der Erstellung und ermöglicht eine Stadieneinteilung in "mild", "mäßig" und "ernst" (477).

Kurz danach wurde als erste Publikation der National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) von Best et al die Entwicklung eines Aktivitätsscores bekanntgegeben (46), der schon in einigen Studien, wie auch in dieser, angewendet wurde. Ein späterer Versuch, ihn durch Ergebnisse von Rectumbiopsie und -histologie zu verbessern, schlug fehl (230).

Gastroenterologen aus 13 medizinischen Zentren organisierten eine prospektive Datensammlung von anamnestischen und klinischen Kriterien des Morbus Crohn während 187 Besuchen bei 112 Patienten. In einer großangelegten Computervarianzanalyse wurden schließlich 8 Variable ermittelt, die nach Ansicht von Best et al die größte Aussagekraft zur Beurteilung des Morbus Crohn besaßen. Sie erlangten - abhängig u.a. von ihrer prozentualen Verteilung im Krankengut - eine bestimmte Wichtung und tragen damit proportional zum Gesamtwert des Aktivitätsindex bei.

Mit dem vorliegenden CDAI der NCCDS kann aufgrund der Angaben eines Patienten zur Woche vor der jeweiligen Untersuchung ein Aktivitätsindex errechnet werden. Folgende Voraussetzungen werden vom CDAI erfüllt:

- Berücksichtigung internistischer Befunde, die für erhöhte Krankheitsaktivität sprechen;
- Verwendung jederzeit verfügbarer Beobachtungen;
- Berücksichtigung der Kriterien proportional zu ihrer Aussagekraft;
- einfache Berechnung;
- möglicher Vergleich des aktuellen Befindens des Patienten; mit dem Befinden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchungen;
- Übereinstimmung mit der klinischen Einschätzung des Krank-

heitsbildes durch den Arzt;

- vergleichbare Beurteilung durch verschiedene Ärzte.

Durch die Betreuung der Patienten dieser Studie durch den gleichen Untersucher wurde versucht, die Fehler durch die subjektiven Kriterien des CDAI so gering wie möglich zu halten. Zweit- und Drittberechnungen ergaben Abweichungen von höchstens 25 Punkten, was die Einteilung der Aktivität in die drei Grade "quiescent", "active" und "extremely severe disease" (entsprechend den Grenzen bei 150 und 450 Punkten) jedoch nicht betraf.

Ab März 1976 wurden die Kriterien des CDAI bei Anamnese und Untersuchung miteinbezogen. Aus den Jahren davor erfolgte die Datenbeurteilung aus dem ausführlich dokumentierten Aktenmaterial der Patienten.

Falschpositive Erhöhungen des CDAI ergaben sich bei Morbus-Crohn-unabhängigen Zweiterkrankungen oder Operationen. Sie sind aus den graphischen Darstellungen ersichtlich, wurden aber nicht als Rezidive dokumentiert. Durch rezidivierende Pankreatitiden, eine Nephrolithiasis, eine Ureterolithiasis, die Rückverlegung eines Anus praeter und eine Prostataresektion wurde der Zustand der Patienten im Sinne einer CDAI-Erhöhung beeinflusst. Inwieweit diese Erhöhungen des CDAI tatsächlich als falschpositiv im Sinne einer Unabhängigkeit von der Grundkrankheit bezeichnet werden dürfen, ist etwas unklar. Das gehäufte Vorkommen von Pankreatitis und Urolithiasis bei Morbus Crohn wird bei "Harrison's" angegeben. Angaben über Häufigkeit und pathogenetischen Zusammenhang fehlen jedoch (491). Von den Mitarbeitern der NCCDS werden diese Komplikationen bzw. Begleiterkrankungen nicht als gesichert genug angesehen, um als echte Komplikationen des Morbus Crohn gewertet zu werden. In dieser Studie werden sie dementsprechend auch nicht zu diesen gezählt. Die CDAI-Erhöhungen zu diesen Zeitpunkten beruhen hauptsächlich auf dem schlechten subjektiven Befinden der Patienten. Dieser Aspekt der Morbus-Crohn-unabhängigen Beeinflussbarkeit des CDAI dürfte der schwerwiegendste Nachteil des Index sein.

Alle nachfolgend diskutierten Parameter wie Therapieerfahrungen, Lipoid-A-Antikörpertiter und CEA-Serumkonzentrationen werden nur in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität, ausgedrückt im CDAI, beurteilt.

Die eventuelle Wirkung der Therapie auf einzelne Symptome, wie z.B. Fistelschließung oder Beeinflussung des Hb-Gehaltes, geht aus den Ergebnissen nicht hervor. Endoskopische, röntgenologische und laborchemische Parameter gehen z.T. in den Aktivitätsindex mit ein.

Zusammen mit den klinischen Kriterien (Körpergewicht, Stuhlfrequenz) kann der CDAI insgesamt als Maßstab zur Beurteilung der Ausprägung der Crohn'schen Erkrankung angesehen werden. Erhöhungen des CDAI werden jedoch durch psychische Verstimmungen und Erkrankungen, die das Befinden des Patienten beeinträchtigen, hervorgerufen und müssen sorgfältig abgeklärt werden.

4.2 Therapie des Morbus Crohn

4.2.1 Ätiologische und pathogenetische Hypothesen des M.Crohn

Die Ätiologie des Morbus Crohn ist noch immer unbekannt. Klinisch-immunologische, experimentelle und ultrastrukturelle Befunde, die im folgenden geschildert werden sollen, lassen jedoch schon etwas konkretere pathogenetische Vorstellungen zu. Da Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nicht nur klinisch und morphologisch nahe verwandt sind (268, 287, 521), werden auch die wichtigsten Befunde, die die ulzeröse Colitis betreffen, mitgeteilt.

A) Immunpathogenese

a) Allergie, Nahrungsmittelunverträglichkeit

Auf ein allergisches Geschehen in der Pathogenese des Morbus Crohn weisen morphologisch Gewebseosinophilien der erkrankten Darmabschnitte hin (427). Da Stuhlumleitungen durch Ileostomie (372) oder Kolostomie (488) zu einer erheblichen Besserung des Befindens von Crohn-Patienten führten, nahm Oberhelman an, daß

im Darminhalt der ätiologisch verantwortliche Faktor zu suchen sei (372). Das Persistieren des Morbus Crohn im durch Kolostomie funktionell ausgeschalteten Rectum läßt vermuten, daß der dauernde Kontakt der Faeces mit der Darmschleimhaut für die Aktivität der Krankheit nicht ausschlaggebend ist. Antigenes Material oder Antigen-Antikörper-Komplexe verbleiben möglicherweise in der Rectummucosa und reagieren mit zellgebundenen Antikörpern bis zu 11 Jahren (488). Von Fahrländer und Mitarbeitern wurden im Tierversuch allergische Entzündungen des Dünndarmes erzeugt, die dem Morbus Crohn des Menschen täuschend ähneln (160, 161, 453). Konkrete Nahrungsmittelallergene konnten bis jetzt noch nicht aufgefunden gemacht werden. Der hohe Konsum an verfeinerten Kohlenhydraten bzw. Zucker käme als krankmachender Faktor in Frage (331). Da mit dem als Stabilisator und Emulgator verwendeten Nahrungsadditiv Carrageenin im Tierversuch ulzeröse Kolitiden hervorgerufen werden konnten (525), wird auch dieser Substanz ebenso wie dem Cholesterin (94) eine Rolle im allergischen Geschehen zugeschrieben. Nachweise für Antikörpertiter gegen Nahrungsbestandteile fehlen jedoch (außer gegen bovines Serumalbumin (162)), so daß ihre Funktion als krankheitsauslösende Allergene ungewiß erscheinen muß (Übersicht bei 52). Eine Beeinflussung des Krankheitsablaufes durch sekundäre Unverträglichkeitsercheinungen infolge allergischer Prozesse wird dabei nicht ausgeschlossen. So wird als Resultat einer mangelnden oder verloren gegangenen Schrankenfunktion der Darmmucosa bei Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa und Zoeliakie die vergrößerte Resorption von Nahrungsproteinen als immunogene Moleküle wohl mit der Bildung von Antikörpern beantwortet (513).

b) Colon-Antikörper, Antikörper gegen bakterielle Antigene

Die sich häufenden Untersuchungen über ein autoimmunologisches Geschehen bei Morbus Crohn basieren vor allem auf der z.T.

recht erfolgreichen Therapie mit Corticosteroiden und auch Immunsuppressiva.

Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa wurden Serum-Antikörper gegen Kolonepithelien nachgewiesen, die mit bestimmten Enterobakterien, wie z.B. *E.coli*, kreuzreagieren (68,69,301,302,387,483). Durch eine Phenol-Wasser-Extraktion kann das Colonantigen bei Colitis ulcerosa gewonnen werden. Möglicherweise entstammen die antigenen Determinanten den intestinalen Mucinen oder Zellmembranen (69). Allerdings können zirkulierende anti-intestinale Antikörper - die meist IgG- oder IgM-Struktur besitzen - auch als Sekundärmanifestationen unspezifischer Darmschädigungen auftreten (229,485). Anti-intestinale heterogene Antikörper wurden auch im Serum klinisch gesunder Patienten gefunden (285) und sind in allen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes, aber nicht in anderen Organen, nachweisbar (70,363,386). Sie besitzen wahrscheinlich kein cytotoxisches Potential, da in Gewebekulturen humaner fetaler Kolonepithelien keine cytotoxische Aktivität nachweisbar ist (485), und da sie keine cytotoxische Wirkung auf vitale Colonzellen entfalten (547).

Zwischen Colonantigenen und einigen bakteriellen Antigenen scheinen enge Strukturverwandtschaften zu bestehen (52). Broberger et al entdeckten im phenolischen Extrakt der Colonschleimhaut ein Lipopolysaccharid, das vielleicht mit Bestandteilen der normalen Darmbakterien identisch ist (70). Bei Kaninchen gelang die Anregung der Bildung von Anticolon-Antikörpern nicht nur durch Injektion von Dickdarmextrakten, sondern auch durch Injektionen von *E.coli* im Freundschens Adjuvans bzw. von aus Faeces isolierten *E.coli* von Colitis-ulcerosa-Patienten (13,101). Diese Versuche wurden bei keimfrei aufgezogenen Ratten durch Injektion einiger Clostridienarten wiederholt (219).

Thayer und Mitarbeiter vermuten, daß bei Patienten mit ulzeröser Kolitis gesteigerte Immunreaktionen gegen Lipopolysaccharide aus der Zellwand von *E.coli* bestehen (483). Sie fanden erhöhte Antikörpertiter gegen das sogenannte Common Antigen

of Kunin (CA), einem fast allen Enterobacteriaceae gemeinsamen Oberflächenantigen (82, 146, 297, 387), das antigene Verwandtschaft zu Kolonzellmembranen besitzt (82, 302, 384, 385). Inzidenz und Höhe der Antikörpertiter gegen intestinale Antigene und gegen CA sind bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa signifikant höher als bei Normalpersonen (124, 146, 483). Tabagchali et al erachten die hohen Antikörpertiter gegen E.coli bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als sekundären Krankheitsprozeß. Jedoch dürften sie eine Rolle beim Fortschreiten der Krankheit und den extraintestinalen Komplikationen spielen (476).

Der Serotyp E.coli O:14 enthält hohe Konzentrationen an CA (297) und die Hämagglutinations-Antikörpertiter gegen E.coli-O:14-Lipopolysaccharide (E.coli-O:14-LPS) sind bei Colitis ulcerosa (301, 302) und zumindest bei einer Gruppe von Crohn-Patienten erhöht (146, 483), aber auch normal (301).

Lagercrantz und Hammarström et al vermuten eine Kreuzreaktion zwischen CA und Kolonantigenen: Als Resultat eines Toleranzzusammenbruches werden zumindest bei Colitis ulcerosa Autoantikörper gegen Kolonantigen gebildet. Da bei Colitis ulcerosa im Gegensatz zu M.Crohn die Reaktion zwischen Kolonantigen und Patientenserum durch E.coli-O:14-LPS gehemmt werden kann, sollen die Autoantikörper gegen das Kolonantigen bei den beiden Erkrankungen verschieden geartet sein (302).

Neuere Untersuchungen wiesen ebenfalls bei Patienten mit Enteritis regionalis statistisch signifikante Erhöhungen der Antikörpertiter gegen das sogenannte Lipoid A nach (435), einem Bestandteil bakterieller Lipopolysaccharide, die bei allen gramnegativen Bakterien zumindest sehr nahe verwandt sind (536, 537, siehe 4.3).

Die meisten Befunde, aus denen auf eine Kreuzimmunität zwischen Bakterienwandbestandteilen - z.B. von E.coli - und der Kolon-schleimhaut geschlossen werden könnte, beziehen sich auf die Colitis ulcerosa und kaum allein auf Morbus Crohn (Übersicht

bei 194). Nach Shorter et al besteht aber zwischen beiden Krankheiten eine starke pathogenetische Ähnlichkeit, so daß wahrscheinlich genetische Dispositionen entscheidend sind, woran der Patient letztlich erkrankt (442). De Domtal und Mitarbeiter nehmen bei beiden Krankheiten einen Autoimmunprozeß vom gestörten Toleranztyp durch somatische Genmutation in den mesenchymalen Stammzellen an. Die Autoantikörpersynthese würde dadurch ermöglicht werden, und nach 9 - 12 Jahren führten milieubedingte Faktoren zu einer Kolitis gleich welcher Art (121).

c) Reaktionen des zellulären Immunsystems

Es mehren sich in letzter Zeit Befunde, die für eine Beteiligung des zellulären Immunsystems an der Pathogenese des Morbus Crohn und z.T. für einen Autoimmunmechanismus sprechen. Der letzte Beweis, ob es sich hierbei um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt, ist jedoch noch nicht erbracht. Die Granulome, die plasma-lymphocytären Infiltrate und das gehäufte Auftreten von Symptomen wie Erythema nodosum, Arthritis, Iritis u.a. deuten immerhin in diese Richtung.

Eine Hyperplasie des lymphoiden Gewebes, ähnlich wie bei der Sarkoidose, fanden Fielding (172) und Kraft (283, 284). Eine Voraussetzung, daß sich zelluläre Immunreaktionen am Darm abspielen (143), scheint somit gegeben zu sein.

Vor 15 Jahren beschrieben Perlmann und Broberger (388) als erste die Zytotoxizität peripherer Lymphocyten von Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber Kulturen aus fetalen Kolonepithelien. Etwas später bestätigten Watson et al diese Befunde auch für den Morbus Crohn und wiesen diesen zytotoxischen Effekt auch für zellfreie Extrakte aus Lymphocyten nach. Zur Lyse der autologen oder allogenetischen Kolonepithelien war dabei kein Komplement erforderlich (522, 523). Gegenüber dieser In-vitro-Zytotoxizität beschrieben Fink et al auch in-vivo-Reaktionen der Rectumschleimhaut auf

Leucocyten- und Plasma-Injektionen von Colitis-ulcerosa-Patienten als zytotoxischen Effekt (175).

Die wesentlichsten Erkenntnisse über die zytotoxische Potenz der Lymphocyten von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erbrachten die Arbeiten von Shorter und seinen Mitarbeitern aus den Jahren 1968 - 1972. Die Ergebnisse werden im folgenden kurz zusammengefaßt (438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445):

- Zytotoxische Lymphocyten werden bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nachgewiesen, nicht aber bei anderen entzündlichen Darmkrankheiten.
- Die Zytotoxizität der Lymphocyten besteht nur gegen Kolon-, nicht aber gegen Dünndarmepithelien und ist komplementunabhängig.
- Die Zytotoxizität der Lymphocyten kann durch Antithymocytenserum unterdrückt werden.
- Die zytotoxischen Lymphocyten sind zwar während der klinischen Remission nachweisbar, aber nicht mehr 10 Tage nach Kolektomie.
- Bei Exposition mit bakteriellen Antigenen oder Kolon-epithelantigenen setzen die Lymphocyten Lymphotoxine frei, die ihrerseits ebenfalls komplementunabhängig zytotoxisch für Kolon-, Dünndarm-, Magen- und Leberepithelien sind.
- Bei normalen Lymphocyten kann die Zytotoxizität erzeugt werden durch Inkubation mit phenolisch-wässrigem Kapsel-extrakt aus E.coli 0119:B14 und Inkubation mit der Serum-IgM-Fraktion von Colitis-ulcerosa-Patienten.
- Die Zytotoxizität der Lymphocyten kann vermindert werden durch Inkubation mit Kapselextrakten aus Lipopolysacchariden von E.coli 0119:B14, Anti-IgM-Serum, isologem Serum und Antilymphocytenserum.

Aus all diesen Befunden ziehen Shorter et al den Schluß, daß der Morbus Crohn die Folge einer lokalen lymphocytenvermittelten Hypersensitivitätsreaktion auf normalerweise im un-

teren Gastrointestinaltrakt vorhandenen bakteriellen Antigenen sei (439, 442). Dafür spräche auch die nachgewiesene Lymphocytenstimulation durch E.coli-Antigene sowie Antigene gegen Darmepithelien und Meconium (467, 474). Die erste Exposition des enteralen lymphoiden Gewebes mit pathogenetisch verantwortlichen Antigenen soll in der Kindheit vor dem Aufbau einer "Mucosaschranke", die die Passage von Makromolekülen in die Darmwand verhindert, stattfinden, so daß eine Sensibilisierung früh erfolgen kann (517). Nach unspezifischer Infektion mit Schädigung bzw. Permeabilitätserhöhung dieser Mucosaschranke im Erwachsenenalter flammt dann die Entzündung auf. Ob ein Morbus Crohn oder eine Colitis ulcerosa entsteht, machen Shorter et al von der Mucosapassage von Endotoxin (das in der Blutbahn von Patienten beider Erkrankungen nachgewiesen wurde (63, 196)) und von genetischen Faktoren abhängig (442). Monteiro (355) und Koffler (277) wiesen in ihren fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen Antikörper gegen Anaerobier in der Darmschleimhaut von Kolitiskranken nach. Neben den beschriebenen Ergebnissen gibt es Vermutungen über weitere Stimulationen oder auch Schwächen des zellulären Immunsystems bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Lymphocytenstimulation zur Produktion des "migration inhibition factor" (MIF) auf das erwähnte CA deutet als In-vitro-Korrelat einer verstärkten zellulären Immunantwort auf eine pathogenetische Beteiligung des zellulären Immunsystems hin (82). Bendixen jedoch, der Lymphocyten von Morbus-Crohn-Patienten ebenfalls spezifisch stimulierte, beobachtete eine geringere Bildung des MIF (40). Mittels des "leucocyte migration test" (LMIT) wurden im Vergleich zur Colitis ulcerosa bei Enteritis regionalis nicht so häufig und geringere zelluläre Immunreaktionen gegen das CA gemessen (146, 147), was auch durch Bull anhand

des "macrophage migration inhibition test" bestätigt wurde (82). Bezüglich der zellulären Immunität scheinen also Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zu bestehen, denn nur Leukocyten von Colitis-ulcerosa-Patienten werden im LMIT durch Kolon- und menschliche Jejunalileal-Mucosa-Homogenate gehemmt, Leukocyten von Crohn-Patienten dagegen nicht immer (40, 41). Eine deutlich verminderte Granulocytenleukotaxis bei Morbus Crohn wurde ebenfalls beschrieben. Da die Komplementfaktoren im Normbereich lagen, scheint ein vom Serum unabhängiger Chemo-taxiefaktor wirksam zu sein (126).

Aufgrund eines eventuellen Immundefizites bei Morbus Crohn (146) könnte das einwirkende Antigen, gleich welcher Natur es ist, nicht eliminiert werden (244). Mackaness und Lagrange beschreiben einen Serumfaktor, evtl. zirkulierende Immunkomplexe, der zelluläre Immunreaktionen hemmt (303, 304, 325, 326). Der Befund einer verminderten Transformation peripherer Lymphocyten auf das unspezifische Mitogen Phytohaemagglutinin bei einem Drittel der untersuchten Crohn-Patienten (422) wurde von mehreren Autoren erhoben (76, 269, 512). Auf den Hauttest mit Dinitrochlorobenzen (DNCB) erfolgte bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn z.T. keine bzw. eine verminderte Reaktion vom Spättyp (255, 340, 424); sie wurde jedoch auch als normal beurteilt (49, 56). Walker und Greaves (512) sowie Bendixen (40) fanden ebenfalls eine verminderte Lymphocytenstimulierbarkeit bei Enteritis regionalis durch verschiedene Antigene.

Veränderungen der zirkulierenden Lymphocyten bei Morbus Crohn (473) werden ebenfalls widersprüchlich geschildert: Die Anzahl der aktiven, peripheren T-Lymphocyten wurde als erniedrigt (118, 136, 400, 424, 473), aber auch als normal angegeben (50, 58). Durch den Thymusextrakt Thymosin kann in vitro die Zahl aktiver T-Lymphocyten bei Ileocolitis erhöht werden.

Dopp et al nehmen heterogene T-Zell-Populationen bei Morbus Crohn an (136). Für eine chronische T-Zell-Reaktion im Darm sprechen die vor allem in den tieferen Darmschichten vermehrten T-Lymphocyten (339, 472), während in den oberflächlichen Schichten, in Lymphfollikeln und Ulzera Nicht-T-Lymphocyten vorherrschen (339). Britton et al beschrieben kürzlich das Auftreten von Killer-Zellen in den Mesenteriallymphknoten bei Patienten mit Morbus Crohn (67).

Der Ansicht, die zelluläre Immunität bei Morbus Crohn sei normal (1, 14, 49, 56, 177, 231, 378, 466, 512), zumindest in vitro (18), stehen eine Gruppe von Autoren mit der Meinung gegenüber, der zelluläre Immunmechanismus sei (wenigstens bei einigen Patienten) defekt (14, 255, 335, 378, 393, 405). Nimmt man eine verschlechterte zelluläre Immunität bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa an, so ist sie bei den betroffenen Patienten nicht immer mit erhöhter Krankheitsaktivität verbunden (118). Da die Anergie gegen DNCB bei den meisten Patienten auch nach einer Darm(teil)resektion weiterbestand, kann ein zellulärer Immundefekt auch als sekundäres Krankheitsphänomen interpretiert werden (340).

d) Reaktionen des humoralen Immunsystems

Den Reaktionen des humoralen Immunsystems bei Morbus Crohn wurde teilweise bereits bei der Beschreibung der Befunde über Kolonantikörper vorgegriffen. Auch andere Antikörper gegen körpereigene Bestandteile scheinen gebildet zu werden, was auf eine Toleranzminderung des Immunsystems hinweist. So wurde das Vorkommen von antinukleären Antikörpern wie IgG-Anti-DNS bei 20 % (52) und lymphocytotoxischen Antikörpern bei 40 % der Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn beschrieben (280, 471). Untersucher einer anderen Studie beobachteten in 60 % der Patienten beider Erkrankungen Anti-

körper gegen Lymphocyten und gegen alpha-RNA. Die Inzidenz der Familienmitglieder wird mit 40%, die der Normalpopulation mit 7% angegeben. Ein gemeinsames antigenes Agens (evtl. ein Virus) zusammen mit genetischen Faktoren scheint hier bedeutsam zu sein (281).

Im Widerspruch dazu steht die Beschreibung von Enteritis regionalis auch bei Patienten mit - evtl. rezessiv vererbbarer - Agammaglobulinämie durch Eggert et al (153). In der Literatur finden sich Beobachtungen über eine höhere Frequenz an selektivem IgA-Mangel bei Patienten mit gastro-intestinalen Dysfunktionen (51), so auch bei Morbus Crohn (44, 95, 233, 287, 456, 528), wobei das sekretorische IgA völlig fehlen soll (83).

Demgegenüber stehen Angaben über normale Serumspiegel der Immunglobuline (45, 195, 248, 287) und speziell des IgA (45, 248, 390, 528). Erhöhter IgM- (35, 42, 246) und IgG-Katabolismus (43), verbunden mit vergrößertem intestinalen Proteinverlust (35), wurde beschrieben. Patienten unter immunsuppressiver Therapie (besonders unter Corticoidtherapie) sollen erniedrigte Serumimmunglobulinspiegel (speziell des Serum-IgG) aufweisen (52, 527); bei Cortisontherapie wird aber auch kein Unterschied gefunden (44). Die Patienten, die auf nicht immunsuppressive Medikamente gut ansprechen, haben in der Regel höhere Immunglobulinspiegel als Therapieversager (528).

Die Antikörperproduktion nach Injektion von Bakteriophagen des Typs ØX174 verlief bei 9 von 10 Patienten normal (80). Das IgE im Serum und in der Darmflüssigkeit ist bei Patienten mit Morbus Crohn normal (77) oder leicht erniedrigt (44). Da die Zahl der B-Lymphocyten erhöht ist (424, 269), vermuten einige Autoren auch eine Steigerung der humoralen Immunität. Leichte Erhöhungen des Serum-IgA-Spiegels (16, 124, 232, 286, 396), besonders nach längerer Krankheitsdauer

(248), wurden beschrieben. Die IgM-Spiegel sollen postoperativ nach Resektionsoperationen ansteigen (120, 195, 458), aber nach 4 Wochen zum Normwert zurückkehren (195). Der Schluß, der Morbus Crohn sei eine Infektionskrankheit, die rasch autoaggressiv wird, wird aus dem Ansteigen aller Serum-Immunglobuline im Verlauf der Krankheit gezogen (zuerst Anstieg des IgM, dann des IgG, zuletzt des IgA) (267).

Da die organeigenen lymphoiden Zellen des Darmes für die immunologische Homöostase des Organismus eine Rolle spielen, sind hier noch die lokalen humoralen Immunreaktionen zu betrachten. Der Darm reagiert mit seinem peripheren lymphoiden Gewebe bei verschiedenen Immunerkrankungen mit, ebenso wie er selbst Entstehungsort einer immunologischen Krankheit sein kann (194). Eine der Hauptquellen des Serum-IgA und des sekretorischen IgA ist wahrscheinlich eben dieses lymphoide Darmgewebe (460). Im Bürstensaum des Darmepithels läßt sich IgA nachweisen, so daß Ginsberg das IgA als Teilkomponente des sog. "Mucosablockes" ansieht (197). Das lokale IgA soll eine dominante Rolle in der Aufrechterhaltung der Mucosaschranke gegenüber antigenem Material spielen (442, 514, 542). Eine Beeinträchtigung der intestinalen IgA-Sekretion würde demnach einen Zusammenbruch lokaler protektiver Maßnahmen gegen die intraluminalen Nahrungs- und Bakterienantigene darstellen (195). Green und Fox fanden mit immunfluoreszenzoptischer Technik eine Verminderung des IgA und eine Erhöhung des IgM in lymphoiden und epithelialen Zellen erkrankter, aber nicht ulzerierter Darmabschnitte (214). Meuwissen et al beschrieben eine signifikante Verminderung des IgA-/IgM-Plasmazell-Quotienten (339). Brandtzaeg und Mitarbeiter wiesen bei der Colitis ulcerosa ein teilweise völliges Fehlen von IgA und seiner Trägerkomponente im Darmepithel nach (65). Der Befund eines lokalen IgA-Mangels bei Morbus Crohn wurde wiederholt erhoben (30, 214).

Es könnte sich aber auch um ein sekundäres Phänomen zu lokalen zellulären Immunreaktionen handeln (214), da zelluläre Immunreaktionen lokale humorale Immunmechanismen hemmen können (168). Eckhardt et al beobachteten bei mehreren Morbus-Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten eine reziproke Beziehung zwischen beiden Arten der Immunabwehr (146).

Die Befunde über einen lokalen Immunglobulinmangel stehen nicht in Einklang mit vermehrten B-Lymphocyten im Gewebe (22, 472), wobei Zahl und Funktion der IgA-Immunocyten überproportional erhöht (64, 455) oder zumindest normal sein sollen (233, 457). Eine starke lokale B-Zellantwort der IgG-Immunocyten bei M.Crohn und Colitis ulcerosa wird auch beschrieben. Immunfluoreszenzoptisch werden sie vermehrt besonders in der stark entzündeten Ileumucosa gefunden und sollen nach vorheriger erfolglos erhöhter IgA- und IgM-Sekretion als "2. Verteidigungslinie" pathogenetisch wirksame Agentien bekämpfen (22, 23, 65). Baklien und Brandtzaeg finden sie ebenfalls stark vermehrt überall in der Kolonmucosa, vor allem in der Nähe von Lymphfollikeln und Fissuren (22).

Über das Vorkommen von zirkulierenden Immunkomplexen im Serum von Patienten mit Colitis ulcerosa oder M.Crohn berichteten Jewell (247), Doe (133), Fiasse (170) und Eckhardt et al (148). Es wurde vermutet (146), daß eine zyklische Interaktion zwischen zirkulierenden Antikörpern oder Immunkomplexen und sensibilisierten Lymphocyten für die Remissionen und Exazerbationen der beiden Krankheiten verantwortlich sei (247, 523).

Erhöhungen der Komplementfaktoren C3 und C4 (234, 518) und des Properdinfaktors B (167, 234) kommen in einer Untersuchung während des aktiven Stadiums, aber nicht in Remission (264), bei einer anderen auch in Remission vor (167, 518).

Das Komplementsystem darf als Mechanismus gelten, durch den Immunprozesse zu Entzündung und Gewebszerstörung führen (264) und zur Fortsetzung der immunpathologischen Vorgänge auch bei inaktiver Krankheit (167, 518).

B) Genetische Faktoren

Da bei Patienten mit Enteritis regionalis und Colitis ulcerosa eine familiäre Disposition zu bestehen scheint (281, 437, 448), richtete sich die Suche auch nach genetischen Merkmalen.

Ankylosierende Spondylitis tritt als Komplikation bei M.Crohn auf und ist überdies häufig bei Trägern des Histocompatibilitätsantigenes HLA-W27 (HLA-B27) anzutreffen (Übersicht bei 420). Untersuchungen ergaben, daß das HLA-W27 häufig bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und gleichzeitiger ankylosierender Spondylitis oder Sacroilitis gefunden wird (328, 360, 420), und daß es somit zur Entwicklung dieser Komplikation disponiert (119). Träger dieses Antigens werden aber bei Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis nicht häufiger als in der Normalpopulation angetroffen (122, 420). Eine Reduktion der HLA-9-Frequenz bei Morbus Crohn (15) konnte nicht bestätigt werden (421). Ein morphologisches Substrat zur Begründung des gehäuften Vorkommens beider Erkrankungen innerhalb der Familie steht also noch aus.

C) Infektiöse Genese

Zahlreiche serologische und mikrobiologische Untersuchungen beschäftigten sich mit der Suche nach einem spezifischen Erreger des Morbus Crohn.

Die Darmflüssigkeit enthält eine große Anzahl von Anaerobiern (36), und verschiedene Bakterien wurden tief in intakter Mucosa bei Morbus Crohn gefunden (7). Gesteigerte zelluläre Immunreaktionen könnten durch Bakterien hervorgerufen werden, denn in Tierversuchen wirkten bakterielle Lipopolysaccha-

ride als Mitogen für T- und B-Lymphocyten (10). Die Antikörpertiter gegen E.coli O:14 (146, 483) und gegen Bacteroides fragilis (78) waren im Serum von Patienten mit Enteritis regionalis erhöht. Eine pathologische Darmflora ist bei Patienten mit Morbus Crohn bisher aber nicht gefunden worden (244) außer bei zur Infektion disponierenden Komplikationen wie Stase, Fistelbildung oder ileocolischer Anastomose (508). Inwieweit das aus Operationspräparaten von akuter terminaler Ileitis isolierte Bakterium "Yersinia enterocolitis" tatsächlich pathogenetisch mit dem Morbus Crohn verknüpft ist, ist sehr umstritten (451) bzw. wird abgelehnt (391). Parent und Mitchell identifizierten ein infektiöses Agens in bakteriophageninduzierter L-Form in der Darmwand von Resektionspräparaten als "Pseudomonas maltophilia" oder als ein pseudomonas-ähnliches Bakterium mit Zellwanddefekt (379, 380). Orr et al schließen aus ihren Arbeiten, das L-Form-Bakterien granulomatöse Läsionen im Kaninchendarm hervorrufen können (374).

In 6 von 11 Kolon-Operationspräparaten des Morbus Crohn wurden elektronenmikroskopisch intramurale Bakterien - bei intaktem Epithel und geringgradiger Entzündung - entdeckt (6). Nach Meinung von Golde und McGill erhält die Infektionshypothese des Morbus Crohn mit einem evtl. mykobakterium-ähnlichen Mikroorganismus durch das Ansprechen auf die Therapie mit Sulfonamiden, Sulfonen und Aminosalicylsäure Gewicht. Die Autoren vermuten im Morbus Crohn eine Infektionskrankheit mit zellulären Immunreaktionen, vielleicht entsprechend der tuberkuloiden Form der Leptospirose (204). Mykobakterien mit Zellwanddefekten werden auch von Burnham et al als mögliche kausale Agentien des Morbus Crohn angesehen (85).

Mehrere Autoren sehen in der lymphoiden Hyperplasie und der Granulombildung eine histologische Ähnlichkeit mit dem Morbus Boeck (237, 243, 254, 283, 284). Mitchell und Mitarbeiter fanden mehrfach positive Keim-Teste bei Morbus Crohn (348),

die sich jedoch als unspezifisch herausstellten (241). Sowohl Morbus-Crohn- als auch Sarkoidose-Patienten zeigten eine verminderte Reaktion auf den Hauttest mit D.N.C.B., jedoch eine verstärkte Immunantwort auf die Exposition neuer Antigene, so daß beide Krankheiten eine verstärkte Immunreaktion auf ein unbekanntes Antigen darstellen können (254).

Befunde, die auf die Existenz eines "transmissible agent" hinweisen, erhoben erstmals Mitchell und Rees: Die Sarkoidose und die Enteritis regionalis wurden 1969 bzw. 1970 von ultrafiltrierten Lymphknotenextrakten aus Milzen Erkrankter auf die Pfoten normaler und immundefizienter CBA-Mäuse durch Injektion übertragen (349, 350). Bei späteren Passageversuchen fand sich auch eine Dünndarmbeteiligung (352). Bei der Übertragung der Sarkoidose waren viszerale Läsionen weit verstreut, bei Morbus Crohn beschränkten sich die Granulome auf den Darm und die mesenterialen Lymphknoten (353). Nach Autoklavierung der Gewebshomogenate des Morbus Crohn gelang die Übertragung nicht mehr (353). Dieses Phänomen der Übertragbarkeit des Morbus Crohn war zwar nicht immer reproduzierbar (55, 57, 226), jedoch bestätigten mehrere Autoren, daß intestinale Gewebshomogenate von Patienten mit Enteritis regionalis granulomatöse Veränderungen in Mausepfoten (351, 478, 479) und Ileum von Neuseeland-Kaninchen (91, 92) hervorrufen können. Crohn-ähnliche Veränderungen im Kaninchenileum erschienen 6 Monate nach Injektion von menschlichem Crohn-Darm und verschwanden innerhalb von 12 Monaten wieder. Durch gleichzeitige Ampicillininjektionen konnte die Entwicklung der krankhaften Erscheinungen verhindert werden (257).

Kontrollierte Studien wiesen die Granulomübertragungen nicht nur für Gewebe von Morbus-Crohn-Patienten, sondern auch für Kolonhomogenate von Patienten mit Colitis ulcerosa nach. Das hypothetische infektiöse Agens wird in Lymphknoten des Ileums, des Kolons und des Mesenteriums vermutet, da es über

diese auf die Tiere übertragen werden konnte (88). Die Induktion der Granulome ist dabei nicht spezies-spezifisch und unabhängig vom Immunstatus der Mäuse (90). Mitchell und Rees vertreten die Theorie, daß eine Protoplastenform des Tuberkulosebakteriums als intrazellulärer Parasit in menschlichen Zellen eines Individuums persistieren kann, das eine effiziente Antikörperproduktion, aber eine abgeschwächte Reaktion vom Spättyp zeigt. Als infektiöses Agens käme aber auch ein Virus in Frage (353). Neben Vermutungen über eine pathogenetische Beteiligung von Bakterien bzw. ihrer Antigene sind noch Untersuchungen über ein Virus als "transmissible agent" bei Morbus Crohn zu erwähnen.

Das infektiöse Agens, durch das der Morbus Crohn vom Menschen auf Neuseeland-Kaninchen übertragbar ist, passiert nach Cave (89) und Mitchell (353) ein 0,2mcm-Filter, was für eine virale Größe spricht. Gitnick und Rosen gelang es, Viren aus Ileumfiltraten von Morbus-Crohn-Patienten zu isolieren und im Kaninchenileum zu züchten. Die elektronenmikroskopischen Befunde ergaben ein 30 nm großes Virus - wahrscheinlich ein Picorna-Virus - mit elektronendichtem Kern und spiralem Mantel (200). Dvorak und Mitarbeiter konnten allerdings in Resektionspräparaten von Patienten mit Morbus Crohn kein Virus nachweisen (140). Die Beimpfung von 3 verschiedenen Nährböden mit Ileumhomogenaten von 4 Crohn-Patienten ergab auf 2 Medien zytopathische virale Agentien (199). Eine modifizierte Kokultivationstechnik führte zur Isolation eines Virus bei Patienten mit Enteritis regionalis und anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (11). Beeken (37) und Aronson (11) gelang ebenfalls eine Virusisolierung. Es soll sich um ein kleines RNA-Virus handeln, das ein 50 nm-Filter passieren kann, hitzestabil ist, in Gegenwart des DNA-Inhibitors Jododeoxyuridin gedeiht und sich für Baby-mäuse als pathogen erweist (11).

D) Vorläufiges immunpathogenetisches Konzept

Die beschriebenen Befunde umfassen einen weitgesteckten Themenkreis. Da sie oftmals Einzelergebnisse darstellen oder sich nicht reproduzieren ließen, ist ihre Bedeutung kritisch zu bewerten.

Die Existenz mindestens eines spezifischen Antigens wird von den meisten Autoren vermutet, da vielfältige Reaktionen des zellulären Immunsystems, die sowohl als Aktivierungs- als auch als Erschöpfungszustände interpretiert werden können, zu beobachten waren. Wäre dieses Antigen mit irgendeinem Bestandteil von Darmbakterien, z.B. einem Endotoxin von *E.coli*, identisch, so gelänge es - wegen dauernder Anwesenheit der Darmflora - bei defektem sog. "Mucosablock" in die Darmwand und in die Blutbahn. Bei antigener Verwandtschaft dieses Antigens zu Kolonepithelien und frühzeitiger Sensibilisierung des Organismus entstünde eine Kreuzimmunität, die die Entstehung autocytotoxischer Lymphocyten zur Folge hat. Diese schädigen wiederum die "Mucosaschranke und der Circulus vitiosus ist geschaffen.

Die Frage nach der ursächlichen Schädigung der Darmwand - ob durch Immunglobulinmangel oder das Einwirken eines weiteren (viralen oder bakteriellen) Mikroorganismus verursacht - ist aber noch nicht beantwortet.

4.2.2 Literaturübersicht über Salazosulfapyridin

Auf der Suche nach einer antiinflammatorischen und antibakteriellen Therapie wurde Salzosulfapyridin vor allem wegen seiner Sulfonamidkomponente schon vor mehreren Jahrzehnten erfolgreich bei Colitis ulcerosa angewandt (475). Neuere Studien bestätigten die positiven Therapieerfolge (497) besonders für die akute Colitis ulcerosa (29, 128).

Doppelblindversuche von Misievicz (347) und Dissanayake et al (131) schrieben Azulfidine^R eine Bedeutung in der Verhinderung von Rückfällen bei Colitiskranken in Remission zu, was von Riis und Mitarbeitern allerdings verneint wurde (409). Während schwerer Schübe sollten Colitis-ulcerosa-Patienten initial immer intravenöse Corticoid-applikationen erhalten (496).

Das bisherige Anwendungsgebiet von Azulfidine^R außerhalb der Colitis ulcerosa erstreckt sich auf die rheumatische Arthritis, Staphylokokken-Kolitis nach Nierentransplantationen, ulzerierende Kolitis nach Amöbenruhr, verschiedene Durchfallerkrankungen, Sklerodermie, Dermatitis herpetiformis Dühring, Pyoderma gangraenosum u.a. (Übersicht bei 346).

Über die therapeutische Wirksamkeit von Salazosulfapyridin bei Morbus Crohn liegen nur wenige kontrollierte Untersuchungen vor.

Pharmakologie und Pharmakokinetik des Salazosulfapyridin (SASP) wurden weitgehend geklärt (110, Übersicht bei 111, 125, 346). SASP ist eine saure Azo-Verbindung aus 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) und Sulphapyridin (SP), einem Sulfo-namid (346).

Abb. 58

Strukturformel von Salazosulfapyridin (Azulfidine^R)
(entnommen aus 111, nach 117)

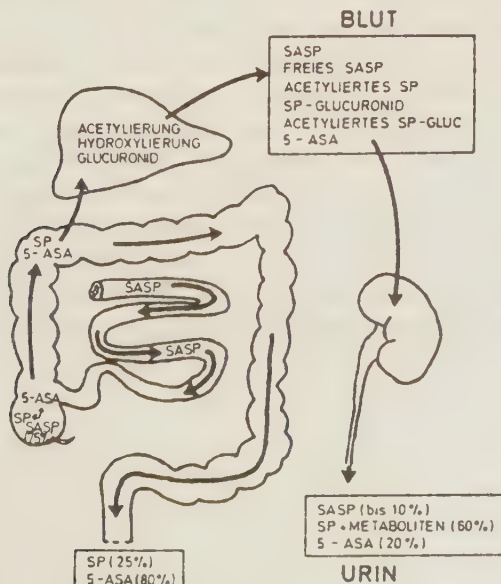


Nur ca. 15% (11,346) bis 30% (125) werden im Dünndarm resorbiert, der unveränderte Rest wird im Kolon bakteriell in seine Bestandteile 5-ASA und SP gespalten (125, 206, 346, 505). SP wird hauptsächlich resorbiert (25, 116, 117, 125, 346, 505), während 5-ASA zu 80% unverändert im Stuhl ausgeschieden wird (117, 346, 384). SP unterliegt im Stoffwechsel einer hepatischen Acetylierung und/oder Hydroxylierung mit nachfolgender Konjugation an Glucuronsäure (111, 125, 346). Dabei scheinen zwei genetisch determinierte Acetylierungsphänotypen zu existieren: Die doppelt so häufigen "langsamen Acetylierer" haben höhere SP-Serumspiegel und auch mehr Nebenwirkungen als die sog. "schnellen Acetylierer" (113, 114, 157, 433, 434, 505).

Enzyminduktion tritt bei Langzeittherapie mit SASP nicht auf (113). Das resorbierte SASP unterliegt z.T. einem enterohepatischen Kreislauf, z.T. wird es unverändert über die Nieren eliminiert (346, 432).

Abb. 59

Schema über Resorption, Metabolismus und Ausscheidung von SASP. Prozentangaben beziehen sich auf die verabreichte Dosis (entnommen aus 346, nach 432)



Es wird über Interaktionen von SASP mit Antibiotika, Eisen, Calcium, Folsäure, proteingebundenen Medikamenten, Phenobarbital und Digoxin berichtet (112).

Verschiedene Wirkungseigenschaften des SASP bzw. von SP und 5-ASA sind bekannt; über den eigentlichen Wirkungsmechanismus bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa besteht jedoch keine Klarheit.

Wegen seiner hohen Resorptionsquote scheint dem SP die Funktion der eigentlichen Wirksubstanz zuzukommen (346, 475, 505), wenn auch für SASP und 5-ASA (nicht für SP) mittels Autoradiographie eine spezifische Affinität zu Kolon- und Serosamembranen nachgewiesen werden konnte (111). Es ergab sich bei Colitis ulcerosa (115, 117) und Morbus Crohn (432) eine positive Korrelation zwischen therapeutischem Erfolg und totaler Serumkonzentration von SP (nicht von SASP), die meist zwischen 20 - 40 mcg/ml bei den Kranken in Remission betrug.

Antiinflammatorische Eigenschaften des SASP wurden in Tierversuchen festgestellt (Übersicht bei 25). Die antiinflammatorischen Eigenschaften des 5-ASA mit seiner nachgewiesenen Affinität zum Bindegewebe (220) wurden nicht weiter untersucht. Über den Einfluß des SP auf die Stuhlflora liegen widersprüchliche Angaben vor. Einerseits wurde eine Reduktion der faecalen Enterobakterien und Anarobier (besonders der Clostridiengruppe) bei mit SASP behandelten Colitis-ulcerosa- und Morbus-Crohn-Patienten gefunden (532), wodurch dem SP ein lokaler bakteriostatischer Effekt auf vermutete Abnormalitäten der Dünndarmflora bei Morbus Crohn zugesprochen werden könnte (505). Eine Reduktion bzw. ein Wandel der Mikroflora im Dünndarmlumen oder in den Läsionen der Darmwand würde nach Van Hees et al auch die positiven therapeutischen Erfolge von synthetischer Diät und Ileostomie erklären (505). Peppercorn und Goldman fanden in keimfrei aufgezogenen Ratten nur unverändertes SASP in Urin und Faeces,

aber keine Metaboliten, wonach der Darmflora eine Funktion im SASP-Stoffwechsel zugeschrieben werden muß (385). Von Cooke (100), Gorbach et al (212) und Bárány (25) wird eine Beeinflussung der Darmflora durch SASP bzw. SP aber bestritten.

Ein inhibitorischer Effekt auf humorale und zelluläre Immunreaktionen, der ebenfalls wahrscheinlich dem SASP zukommt, wurde von mehreren Autoren unter der Therapie mit SASP beobachtet (Übersicht bei 346) und durch Tierversuche untermauert (Übersicht bei 25). Weiterhin wird über eine Verminderung der Netto-Sekretion von Elektrolyten und Wasser in das Kolon bei chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (225, 507) sowie über eine Hemmung der Prostaglandinwirkung bzw. eine Herabsetzung ihrer Produktion durch SASP berichtet (150, 213, 337, 507).

Obwohl die Behandlung des Morbus Crohn mit SASP bereits zum Lehrbuchwissen avancierte, herrschen über seine Wirksamkeit noch sehr konträre Meinungen. Die meisten Untersuchungen sind unkontrolliert, mit zu geringer Fallzahl, zu kurzer Beobachtungsdauer und unterschiedlichen, nicht vergleichbaren Bewertungskriterien des Therapieerfolges.

Die Ansichten reichen von einer Befürwortung meist einer Kombinationstherapie von SASP mit Prednisolon (155, 299, 343), auch für den Morbus Crohn des Kindes (540), bis zu kritischer Ablehnung (102, 324, 371).

Mehrere Untersucher erzielten bei insgesamt 127 mit SASP behandelten Patienten mit Morbus Crohn bei nur 47 Patienten klinische und radiographisch nachweisbare Remissionen, wobei die Behandlungsdauer stark variierte (12, 209, 210, 218, 223). Von 16 Patienten, die eine Kombinationstherapie aus 30 - 50 mg Prednisolon und 1,5 - 3 g SASP (bei Sulfonamidallergie 500 - 1000 mg Tetracyclinen) durchschnittlich über 3,5 Jahre erhielten, befanden sich nach 1 Monat 6, nach 6 Monaten 11 und nach 1 Jahr 13 Patienten in Remission (540).

Goldstein et al. behandelten 24 Patienten ausschließlich mit SASP, 29 Patienten mit SASP und Corticoiden und 5 Patienten mit SASP, Corticoiden und Azathioprine länger als 1 Jahr. Röntgenologische und klinische Remissionen konnten bei 10 bzw. 5 bzw. 1 Patienten erreicht werden (211).

Korelitz und Sommers berichten über die histologische Normalisierung der ehemals pathologisch veränderten Rectum-mucosa durch Rectumbiopsie bei 8 von 13 mit SASP behandelten Patienten mit Morbus Crohn (279). Bei 30 nur mit SASP therapierten Patienten mit Enteritis regionalis bzw. bei 5 Patienten unter einer Kombinationstherapie aus 2 - 3 g SASP und 10 - 15 mg Prednisolon besserte sich bei 7 (24) der Allgemeinzustand völlig, bei 13 (22) verschwanden mehrere Symptome, und 10 (5) stellten sich als therapierefraktär heraus. 4 Patienten erhielten die Dreiermedikation SASP-Prednisolon-Azathioprine, von denen sich 3 vollständig und 1 teilweise erholten (354). 24 symptomfreie klinische Zustände und 22 partielle Besserungen konnten bei 51 Patienten mit SASP- und Corticoid-Therapie erzielt werden (39).

Van Tongeren und Eekhout fanden bei einer retrospektiven Studie bei 19 akut erkrankten Patienten mit Morbus Crohn 11 Remissionen, 6 Besserungen und 2 Therapieversager. Von 24 milde erkrankten Patienten besserten sich 18 vollständig und 6 teilweise. Von 35 Patienten mit ruhendem Morbus Crohn blieben 15 ohne Rückfall, 15 erlitten Rezidive und weitere 5 mußten sich Resektionen unterziehen. Die Behandlungsdauer mit SASP betrug 1 - 6 Monate bei den ersten beiden Gruppen und 6 - 47 Monate bei der letzten (507). Die Autoren einer dreijährigen postoperativen Studie beschrieben bei 49 mit SASP und Corticoiden behandelten Patienten 16, bei 35 Patienten ohne jegliche medikamentöse Therapie 10 Rezidive (23 insgesamt innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation) (45).

Neben diesen unkontrollierten Studien liegen noch 5 kontrollierte Untersuchungen, darunter 4 Doppelblindstudien.

Anthonsen und Mitarbeiter unternahmen als erste den Versuch, die therapeutische Wirksamkeit von SASP bei Morbus Crohn in einer Doppelblindstudie zu untersuchen. 12 bereits operierte und 13 nicht operierte Patienten erhielten abwechselnd je 1 Monat 3 g SASP /die oder Placebo über 4 Monate hinweg. Als therapeutisches Erfolgskriterium dienten der Allgemeinzustand, Bauchschmerzen, die tägliche Stuhlfrequenz, das Körpergewicht, das Hb, BSG u.a. In der ersten Gruppe ergab sich kein Unterschied zwischen Placebo- und SASP-Gabe. Bei der zweiten Gruppe war die Differenz zwar signifikant zugunsten des SASP, jedoch waren die symptomatische Besserung geringer ausgeprägt und die Nebenwirkungen häufiger (9).

Ewe und Mitarbeiter untersuchten in einer Doppelblindstudie die Rezidivprophylaxe nach Darmresektion bei Enteritis regionalis durch SASP. Innerhalb von 2 Jahren beobachteten sie bei 33 Patienten 6 Rezidive (5 Patienten erhielten Placebo, 1 SASP), die in Anlehnung an den CDAI der NCCDS beurteilt wurden. Die Autoren erachteten die Fallzahl als zu gering, um definitive Aussagen über einen Therapieerfolg zu machen (157).

Mitarbeiter einer jüngeren Multicenter-Studie von 9 Kliniken in England behandelten 15 bereits operierte und 6 in Remission befindliche Crohn-Patienten 1 Jahr lang mit SASP. 6 bzw. 2 Patienten blieben ohne Rückfall, während 1 bzw. 3 Patienten Rezidive erlitten. Es konnte insgesamt kein positives Ergebnis für eine Therapie des Morbus Crohn mit SASP abgelesen werden (311).

Die Ergebnisse einer Doppelblindstudie der National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) mit einer SASP-Dosis von 1 g/kg Körpergewicht für 48 Patienten über 4 Monate waren ebenfalls zweideutig. Sowohl eine SASP- als

auch eine Prednisolonmedikation erwiesen sich zwar beim akuten Krankheitsbild gegenüber der Placebogabe als überlegen, jedoch mußte die SASP-Therapie bei 4 Patienten in 204 Patientenmonaten wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Bei ruhendem Morbus Crohn stellten sich alle getesteten Substanzen (SASP, Prednisolon, Azathioprin) als gleichwertig heraus (449, 450).

Wenckert et al führten eine ungekreuzte Doppelblindstudie bei 66 Patienten mit Morbus Crohn durch, die sich bereits einer Resektionsoperation unterzogen hatten. 32 bzw. 34 Patienten erhielten postoperativ 3 g SASP/die bzw. Placebo für jeweils 18 Monate. Als Maß für den Therapieerfolg galten klinische Kriterien wie Fieber, Durchfälle, extraintestinale Manifestationen u.a. Rückfälle ereigneten sich bei 4 Patienten in der Gruppe mit SASP und bei 9 Patienten mit Placebo. Die Autoren erachten die rezidivverhütende Wirkung von SASP als unbewiesen (531).

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Azulfidine^R sind vielfältig, können dosisabhängig und -unabhängig auftreten (98, 345) und werden der Sulfonamid-Komponente zugeschrieben (111, 157). Zumeist wurden beim Auftreten von Nebenwirkungen mehr als 4 g SASP/die verabreicht mit einem Serumspiegel >50 mcg/ml; die betroffenen Patienten gehören außerdem vornehmlich zu den sog. "langsamen Acetylierern" (114, 115, 117, 125, 157, 434). Zusammenfassend gelten folgende, z.T. häufigere Nebenwirkungen als gesichert: Allgemeine, subjektive Beschwerden (Nausea, Erbrechen, Kopfschmerz, u.a.), hämatologische Komplikationen (megaloblastämische Anämie (430), Leukopenie, Agranulocytose (96), Thrombopenie, Hämolyse (176), toxische Erythrocytenschädigung, immunhämolytische Anämie u.a.), allergische Reaktionen (Exantheme, Drogenfieber, Arthralgien), Lungenveränderungen (486), generalisierte Gra-

nulomatose (399), Pankreatitis, Neuropathien, LE-Syndrome, Zyanose, u.a. (Übersicht bei 290; 111, 125, 207, 311, 433). Ebenfalls beschrieben wurden das Auftreten von Sinustachycardien (228), Hypersensitivitätsreaktionen mit schwerer Hepatotoxizität (459) sowie Keratokonjunktivitis sicca bei Hunden (4) unter SASP-Gabe.

Zusammenfassend empfehlen die meisten Autoren eine Behandlung des Morbus Crohn mit SASP und Steroiden (28, 354, 427, 461, 507, 540), die die Erfolgsquote gegenüber einer alleinigen Therapie mit SASP von 20% auf 50% erhöhen soll (427). Es ist dabei ungeklärt, ob SASP und Prednisolon einen gegenseitigen additiven Effekt ausüben oder ob keine Interaktion erfolgt (111). Eine Langzeittherapie mit SASP wird empfohlen (427) wie auch als unbefriedigend abgelehnt (408), wahrscheinlich auch weil die Patienten die erforderliche Tablettenzahl auf Dauer nicht einnehmen (507).

Die Dosierung ist die gleiche wie bei Colitis ulcerosa (27, 262, 296), d.h. 2 - 3 g/die, wobei 4 g/die nicht überschritten werden sollen (141, 207). Die Wirkung tritt nach 1 - 2 Wochen ein, zeigt ein Maximum nach 6 - 8 Wochen (449) und hält nicht länger als 1 - 2 Jahre an (450).

Obwohl angeblich gute Resultate bei Befall des terminalen Ileums (540) und des Kolons (25, 141, 450) erzielt wurden, scheint keine isolierte Erkrankung einer dieser Darmabschnitte besser auf die Therapie anzusprechen (25, 44). SASP wird hauptsächlich bei chronisch-unkompliziertem, d.h. weniger floridem Verlauf empfohlen (141, 207), andererseits wird bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität von anderen Autoren kaum ein therapeutischer Effekt beobachtet (9). Einige Untersuchungen befürworten eine Therapie mit SASP bei frühen, akuten Attacken und postoperativen Rezidiven (141, 289), während andere Autoren keinen positiven Erfolg

in der Rezidivverhütung bei operierten und nicht-operierten Patienten feststellen konnten* (25).

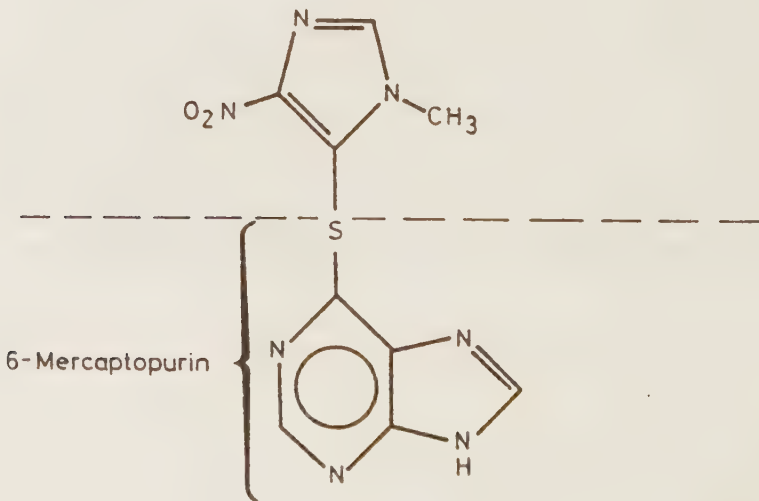
Obwohl gute Resultate in der Therapie des Morbus Crohn mit SASP erzielt werden konnten, bleibt eine eventuelle palliative oder heilende Wirkung des SASP ungewiß und sein Nutzen in der Therapie des Morbus Crohn weiterhin fraglich (15). Ob ein positiver Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit des SASP wie bei Colitis ulcerosa nur eine Frage der Zeit darstellt (208), kann noch nicht beantwortet werden.

4.2.3 Literaturübersicht über Azathioprine

Immunologische Mechanismen spielen anscheinend in der Pathogenese des Morbus Crohn eine wichtige Rolle. Auch extra-intestinale Symptome wie Iritis, Dermatosen, Arthritis (521) sind ein Hinweis für immunpathologische Vorgänge bei Morbus Crohn. So wurden auch Immunsuppressive, vor allem Azathioprine (26), bei Morbus Crohn therapeutisch eingesetzt.

Abb. 60

Strukturformel von Azathioprine (Imurek^R, Imuran^R)
(entnommen aus 402, nach 93)



Der Purinantagonist Azathioprine hat sowohl immunsuppressive als auch antiinflammatorische Wirkungen (402), wobei letztere zumeist für positive therapeutische Erfolge bei Morbus Crohn verantwortlich gemacht werden (261, 270).

Azathioprine scheint humorale und zelluläre Immunreaktionen auf noch ungeklärte Art zu unterdrücken und wurde bereits z.T. erfolgreich bei Organtransplantationen, Glomerulonephritis, chronischer, aktiver Hepatitis, Colitis ulcerosa, rheumatischen Krankheitsbildern, systemischem Lupus erythematoses und idiopathischer thrombocytopenischer Purpura angewandt (Übersicht bei 402).

Winkelman und Brown behandelten 1965 als erste 9 von 13 Patienten mit Morbus Crohn zufriedenstellend mit Stickstoff-Lost i.v. und ACTH bzw. Cortison. Die beobachteten Fistelschließungen ließen sich aber schwer einer ausschließlich immunsuppressiven Wirkung zuschreiben (545). Die erste Anwendung von Azathioprine bei Enteritis regionalis mit einem Dosierungsschema (4 mg/kg für 10 Tage, dann 2 mg/kg/die) veröffentlichten Brooke et al, die bei 6 bezüglich operativer Corticoid- und SASP-Therapie refraktären Patienten klinische Besserungen erzielten. Als Maß für den Therapieerfolg galten die Heilungstendenz von Fisteln, das Körpergewicht und die tägliche Stuhlfrequenz (72).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse wesentlicher Therapiestudien zusammengefaßt:

Tab. 42

Literaturübersicht über Therapieergebnisse mit Azathioprine
bei Morbus Crohn

Verfasser	Pat.- Zahl	Besse- rung, Remis- sion	keine Besse- rung oder Ver- schlech- terung	Besse- rung ge- ring, vo- rüberge- hend oder fragwür- dig	Dosis	Bemerkungen
Brooke et al (72)	6	6	-	-	4 mg/kg für 10 d, dann 2 mg/ kg/die	Abheilung von Fisteln
Brooke et al (73)	24	19	5	-	4 mg/kg für 10 d, dann 2 mg/ kg/die	
Brooke et al (71)	42	27	15	-	4 mg/kg für 10 d, dann 2 mg/ kg/die	1 - 76 Monate Thera- piedauer
Brown et al (74)	18	8	4	6	100 mg/ die	vorherige, z.T. auch gleichzeitige Therapie mit SASP und ACTH
Drucker et al (138)	9	9	-	-	1,5 mg/ kg/die oder 100 mg/die	8 - 16 Monate Therapiedauer; Fistel- schließungen
Fausa et al (165)	9	6	2	1	1,5 - 3 mg/kg/ die	2 Fistel- schließungen 3 - 12 Monate Therapiedauer
Fehr et al (166)	6	6	-	-	50 - 150 mg/die	6 - 30 Monate Therapiedauer; Aktivitätsscore nach Dyer

Fortsetzung Tab. 42

Jeejeebhoy et al (245)	10	10	-	-	100 mg/die	Therapiedauer 6 - 18 Monate; Fistelschließungen
Jones et al (248)	10	4	2	4	2 mg/kg/die	1 - 4 Monate Therapiedauer; Fistelschließungen
Jones et al (256)	6	5	-	1	5 mg/kg/die an 5 von 7 Tagen	1 - 4 Monate Therapiedauer
Kasper et al (263)	2	2	-	-	100 mg/die	8 bzw. 12 Monate Therapiedauer
Klein et al (270)	26				3 mg/kg/die	Doppelblind, gekreuzt, 32 Wochen Therapiedauer
NCCDS (449)	54		6		2,5 mg/kg/ die	Doppelblind, gekreuzt, 4 Monate Therapiedauer
Patterson et al (382)	15	8	5	2	2,5 - 4 mg/ kg/die	Steroidsparender Effekt, Fistel- schließungen
Philipps et al (394)	24	14	10	-	4 mg/kg für 10 d, dann 2 mg/kg/die	16 Pat. AZA + Pred., 8 Pat. AZA allein, 8 - 12 Monate Therapiedauer
Rhodes et al (404)	15	2	10	3	2 mg/kg/die	Doppelblind, gekreuzt; 3 Pat. besser mit Placebo

Fortsetzung Tab. 42

Rhodes et al (403)	14	2	9	3	4 mg/kg/die für 10 d, dann 2 mg/kg/die	Doppelblind, ge- kreuzt; 3 Pat. besser mit Placebo
Wallensten et al (515)	16	13	2	1	4 mg/kg/die für 10 d, dann 2 mg/kg/die	12 Tage - 18 Monate Therapiedauer
Willoughby et al (543)	11	10	1	-	2 mg/kg/die	Doppelblind, ge- kreuzt, 24 Wochen Therapiedauer, Aktivitätsscore nach Dyer

Weitere Ergebnisse durchgeführter Therapiestudien (47,149,211, 261,270,312,314,415,524) sind wegen geringer Fallzahlen, kurzer Beobachtungszeiten und nicht vergleichbarer Bewertungskriterien nicht in der Tabelle aufgeführt.

Die Meinungen der Autoren gehen zusammenfassend über eine immunsuppressive Therapie des Morbus Crohn auseinander: Sie reichen von eindeutiger Ablehnung (324) bis zur günstigeren Beurteilung als die Therapie mit Sulfosalazopyridin und Prednisolon (373). Obwohl des öfteren kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg zwischen Azathioprine und Placebo gefunden wurde (270,449,450), wurde auch das völlige Verschwinden der für den Morbus Crohn charakteristischen Granulome beschrieben (526).

Die mögliche Induktion maligner Tumoren wird diskutiert (26,149). Bezüglich der z.T. nicht ungefährlichen Therapiekomplicationen wird über Fieber, Myalgien, Polyarthralgien (312,404,543), gramnegativer Sepsis (72,543), Pankreatitis (369) und Dünndarmkoliken (404) berichtet.

Azathioprine wurde auch in Kombination mit der Basistherapie Azulfidine^R und Corticosteroide verabreicht (427). Bei längerer Kombi-

nationstherapie mit Glucocorticoiden stellte sich ein "steroidsparender Effekt" heraus (270, 382, 394, 415) bzw. die Aufrechterhaltung einer steroid-induzierten Remission (543). Die Wirkung von Azathioprine soll nicht vor 30 Tagen bzw. 2 bis 6 Wochen einsetzen (142, 245, 484), kaum länger als ein Jahr andauern (377) und nach dem Absetzen des Medikamentes aufhören (142).

Zusammenfassend wird von den meisten Autoren die Indikation für eine Therapie des Morbus Crohn mit Azathioprine nur unter strengen Gesichtspunkten gestellt: Die immunsuppressive Behandlung (meist in der Kombination mit Prednisolon) könnte sich als hoffnungsvoll erweisen bei Patienten, die sich bezüglich Corticosteroiden, Salazosulfapyridin und Operationen als therapierefraktär herausstellen (48, 166, 263, 270, 291, 377, 382, 402, 484, 543), zur Abheilung von Fisteln und Abszessen (71, 72, 149, 382, 484, 546) und bei kurzen, akuten Verläufen (149, 515, 546) mit Kolon-, colorectalem, insgesamt aber ausgedehntem Befall (71, 149, 377, 515). Bei der Diskussion der Teilerfolge wird eine weder klinisch noch immunologisch faßbare nosologische Einheit innerhalb der Morbus-Crohn-Patienten angenommen (270), die auf Azathioprine anspricht, deren Charakterisierung aber noch aussteht.

4.2.4 Literaturübersicht über Ampicillin

Nachdem 1958 die Isolierung der selbst nur geringgradig bakterizid wirkenden 6-Aminopenicillansäure aus Nährlösungen des Pilzes *Penicillium chrysogenum* gelang, erfolgte bereits 1962 die Einführung der halbsynthetischen Penicilline in die Therapie (236, 365).

Boyle, Nayler und Smith erhielten das Patent für die Her-

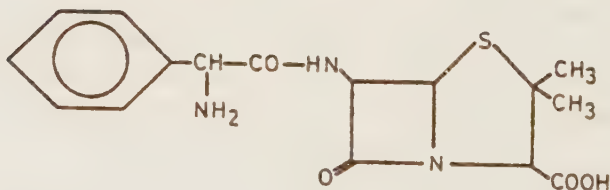
stellung von Ampicillin aus dem Grundgerüst der Penicilline (137). Die großtechnische Gewinnung erfolgt nach dem Verfahren von Kaufmann und Bauer durch enzymatische Spaltung des Penicillin G (31, 264).

A) Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften

Ampicillin, die 6-[D-(-)-alpha-Amino-alpha-phenylacetamido]-penicillansäure, Summenformel $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, hat ein Molekulargewicht von 349,4 (34). In Binotal^R, das in dieser Studie verwandt wurde, sind 557 mg D-alpha-Aminobenzylpenicillin-Trihydrat enthalten. Dies entspricht 500 mg Ampicillin.

Abb. 61

Strukturformel von Ampicillin (Binotal^R, Amblosin^R, Penbrock^R)



Ampicillin ist säurestabil, bei Raumtemperatur und pH 7 zu 10 % in Wasser löslich (20) und dreht polarisiertes Licht nach rechts (33). Durch die Staphylokokkenpenicillinase wird es rasch gespalten (20, 21). Die Blutspiegelbe-

stimmung von Ampicillin erfolgt im Agardiffusionstest (Lochplattenverfahren) mit einer Sporensuspension aus *Bact. subtilis* ATCC 6633 als Testkeim (271, 364).

B) Wirkungsmechanismus

Ehrlichs Forderung an ein Antibiotikum nach Parasitotropie ohne Organotropie wird durch die Penicilline annähernd erfüllt (395). Ampicillin wirkt wie die anderen Penicilline bakterizid (33, 34, 395) durch Hemmung der Biosynthese der Zellwand bei wachsenden Bakterien, wodurch dem Organismus die Abwehr des Infektes erleichtert wird (395). Unter seinem Einfluß werden zwar die Basalstrukturbausteine (Muraminsäure und N-Acetylglucosamin) im Zytoplasma der Bakterienzelle noch synthetisiert und in ihre Uridin-Phosphor-Verbindung übergeführt, aber nicht mehr in die Zellwand eingebaut. Bei gramnegativen Species ist die Zellwand komplizierter aufgebaut als bei grampositiven Erregern und besteht nur zu 4 - 10% aus Muramin-Glucosamin-Untereinheiten. Ampicillin hat jedoch eine hohe Affinität zum synthetisierenden Enzymsystem, so daß es auch bei gramnegativen Keimen bakterizid wirken kann. Seine relative Ungiftigkeit erklärt sich aus dem Fehlen der Muramylpeptidstrukturen und der zugehörigen Enzyme im Wirtsorganismus (395).

Ampicillin hat keinen antiinflammatorischen Effekt (34).

C) Pharmakokinetik

Ampicillin kann oral und parenteral (intravenös, intramuskulär) verabreicht werden (33, 365).

Bei der oralen Gabe müssen Resorptionsverluste im Magen-Darmtrakt, eine breite Streuung der Wirkstoffspiegel und evtl. auch eine Inaktivierung durch penicillinasebildende Keime hingenommen werden (364, 365). Es werden 40 - 60% resorbiert (33, 273, 274), die Metabolisierungsrate beträgt 30% (33).

Nach 6 - 8 bzw. 24 Stunden werden ca. 30 bis 70 % der verabreichten Dosis in aktiver Form mit dem Urin ausgeschieden (20, 33, 79, 84, 275, 321, 365, 516). Die maximale Serumkonzentration wird nach 1 - 2 Stunden erreicht (33, 34, 516). Im Zeitraum von 3 - 4 Stunden sinkt der Spiegel als Folge des versiegenden Nachschubs und der kurzen Eliminations-Halbwertszeit von 60 Minuten (38) stark ab (516). Kontinuierliche Serumspiegel lassen sich bei oraler Ampicillinverabreichung im 6-Stunden-Intervall erreichen (38).

Die Einnahme von Ampicillin auf nüchternen Magen wird dabei nicht empfohlen (32), da Resorption und Wirkung zwar gesteigert seien (34), die Ausscheidungsraten aber schnell sinken würden (32).

Der intravenösen Gabe von Ampicillin folgt ein hoher Initialwert des Serumspiegels mit einem raschen, steilen Abfall und sofortiger massiver Ausscheidung (365), wobei die Metabolisierungsrate 35 - 40 % beträgt (446). Nach 6 - 8 Stunden beträgt die Ausscheidung im Urin bereits ca. 60 - 70 % der Dosis (33, 321, 365, 516), womit der Serumspiegel bereits auf subtherapeutische bzw. kaum mehr meßbare Werte abgesunken ist (236, 365).

Selbst bei intramuskulärer Injektion sind die Wirkstoffspiegel im Serum noch 2 - 4mal höher als bei der gleichen oral verabreichten Dosis (365). Auch hier werden bereits nach 6 Stunden 60 % der Dosis in aktiver Form mit dem Urin ausgeschieden (365).

Wegen der freien Aminogruppe täuscht Ampicillin evtl. eine ninhydrin-positive Reaktion im Urin vor (Eiweißnachweis) (34). Es wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, wo es wahrscheinlich glomerulär filtriert, tubulär sezerniert und tubulär rückresorbiert wird (235).

Die Bindung von Ampicillin an Serumalbumin weist mit 12 % den niedrigsten Wert unter allen Penicillinderivaten auf

(431). Zu 82 - 88% liegt es im Plasma in freier, nicht an Eiweiß gebundener Form vor (20).

Die Verteilung im Organismus ist wie bei den anderen Penicillinen günstig (321): 30% des dosisabhängigen Serumspiegels (34), der dreimal höher ist als bei Penicillin V, findet sich gleichmäßig verteilt im Gewebe (33). Das Wirkungsoptimum liegt bei pH 5,5, was sich für entzündete Gewebe besonders günstig auswirkt. Ampicillin ist knochenängig, und in Pleura- und Synovialflüssigkeit lassen sich 65 - 80% der Serumkonzentration nachweisen (33). Ampicillin passiert die Placentaschranke (321), und in die Muttermilch gehen 30% über (321). Die fetale Serumkonzentration beträgt 25% der verabreichten Dosis (327), so daß sich im mütterlichen und kindlichen Serum therapeutisch ausreichende Spiegel erzielen lassen (381). Im 1. Trimenon soll Ampicillin nur unter strenger Indikationsstellung verabreicht werden (34).

Ampicillin passiert entzündete Meningen (316, 365). Aufgrund der geringeren Kapillarpermeabilität und der herabgesetzten Nierenclearance liegen die Ampicillin-Serumspiegel im Alter höher, und die Gewebediffusion verläuft schlechter und langsamer (446). Höhere Ampicillinspiegel lassen sich durch Probenecidgabe erzielen (3, 365, 492), wodurch die Ausscheidung verzögert und die Wirkung verlängert wird.

Bei Einschränkung der Nierenfunktion auf 20 - 25% mit einer Erhöhung des Rest-Stickstoffs und einer Kreatininclearance unter 30 ml/min kumuliert Ampicillin (235, 365, 412), was jedoch wegen der großen therapeutischen Breite keine toxischen Folgen für den Organismus haben soll (365). Selbst bei starker Niereninsuffizienz liegen die Ampicillinspiegel im Urin noch im therapeutisch wirksamen Bereich (235).

Die Dosierung von Ampicillin wird oral mit 3 x 50 mg/kg/die, i.v. mit 3 x 20 mg/kg/die und i.m. mit 3 x 500 mg/kg/die

angegeben (365). Niedrigere Dosierungen und verlängerte Applikationsintervalle reduzieren dabei den Prozentsatz der Ampicillin-sensiblen Erreger (365).

D) Nebenwirkungen

"Es gibt kein Medikament, das in so niedriger Dosis noch wirksam und in so hoher Dosis noch verträglich ist wie Penicillin" (463).

Ampicillin ist wie die anderen Penicilline gut verträglich und auch bei hohen Blut- und Gewebespiegeln praktisch atoxisch (20, 321, 364, 365, 407, 416, 428), was für Patienten mit geschwächter Abwehrlage von großer Bedeutung ist (33).

Bei oraler Verabreichung können evtl. Störungen des Gastrointestinaltraktes (34, 84, 364, 462, 509), wie z.B. Nausea, Erbrechen, dünne Stühle, Acetongeschmack im Mund (321, 412, 469, 480) und evtl. eine pseudomembranöse Kolitis (313, 465) auftreten.

Vor exzessiven Dosierungen wird wie bei den anderen Penicillinen gewarnt, denn prinzipiell muß mit neurotoxischen Nebenwirkungen bei extremen Serumspiegeln gerechnet werden (238). Insgesamt sind aber keine ernsteren Nebenwirkungen und keine bleibenden Schäden zu verzeichnen (412).

Die 6-Aminopenicillansäure als Grundsubstanz bedingt die Gruppenallergie der Penicilline (470), so daß Allergien vom flüchtigen urtikariellen Exanthem bis zum seltenen anaphylaktischen Schock beschrieben wurden (33, 338). Während die eine ständige Blutbildkontrolle erfordernde reversible allergische Agranulocytose (217) relativ selten ist, ist das Ampicillinexanthem die häufigste Komplikation bei allen Darreichungsformen (282). Es tritt bei 1 - 22% (durch-

schnittlich bei 6%) der Behandelten auf (38, 236, 319), bei Neugeborenen signifikant weniger oder gar nicht (38, 529) und ist parenteral seltener als bei oraler Gabe zu beobachten (38). Dosisunabhängig liegt der Ausbruch zwischen dem 7. und dem 12. Tag nach Behandlungsbeginn. Das Exanthem dauert 2 - 3 Tage an und zwingt in der Regel nicht zum Abbruch der Therapie (38, 319, 429, 538). Es wird als makulös und makulopapulös, als großfleckig und konfluierend, aber auch als kleinfleckig rubeoli-morbilliform beschrieben (38, 319, 538), erzeugt in 60% Juckreiz (538) und ist an Kopf, Rumpf, den Extremitäten und der Ano- und Genitalgegend lokalisiert (538).

Der anaphylaktische Schock zeigt eine Häufigkeit von einmal pro eine Million Behandlungen, ist also sehr selten (38). Insgesamt nehmen die Ampicillinüberempfindlichkeitsreaktionen einen leichten Verlauf und sprechen gut auf Calcium und Antihistaminika an (34).

Außer einer Kreuzallergie mit Cephalosporinen (33) besteht eine Allergengemeinschaft zwischen menschenpathogenen Epidermophyten und Penicillinen, so daß Mykoseträger eine Penicillinüberempfindlichkeit, die die einzige Kontraindikation ist (33), aufweisen können (34).

E) Wirkungsspektrum

Ampicillin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum (365) mit einer 2 - 4mal niederen Wirksamkeit auf grampositive Bakterien, aber einer zehnmal höheren Wirksamkeit auf gramnegative Keime als Penicillin G (33, 321, 529). Am günstigsten wirkt Ampicillin auf sämtliche Enterokokken (34, 273, 274, 309, 321, 365, 406), *Proteus mirabilis* und z.T. auch auf *Proteus vulgaris* (33, 34, 309, 321, 365, 406). 43 - 70% der *Coli*-Keime sind sensibel (321, 365, 406), ebenso wie die meisten Typen von *Haemophilus influenza* (33, 365), *H.pertussis* (33), den *Salmonellen* und *Shigellen* (321).

Bakteriostatische (6,25 mcg/ml) und bakterizide MHK liegen dicht beieinander (321, 529). Eine Resistenzentwicklung sensibler Keime wird nur vereinzelt beobachtet (510, 529). Die Resistenz bzw. Empfindlichkeit vieler Keime gegenüber Ampicillin stellt sich nur als quantitatives, nicht aber qualitatives Problem dar. Eine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika besteht nicht (406).

Ampicillin ist unwirksam gegen gramnegative und -positive Penicillinase- und Beta-Lactamasebildner (20, 33). Primär resistent sind die nichtschwärmenden Proteusarten *P.morganii* und *P.rettgeri*, z.T. auch *P.vulgaris* (20, 321, 364, 365), *Aerobacter* (20, 33, 364), Klebsiellen (20, 33, 364), *Pseudomonas aeruginosa* (20, 33), *Hafnia*-Stämme *E.freundii* und *H.influencae* Typ B (20, 33, 364).

Neuerdings wird über 8 - 30% ampicillinresistente *E.coli*-Typen im Darmkanal nicht-hospitalisierter Patienten gefunden, die meist einen R-Faktor tragen und sich ungehindert aufgrund ihres Selektionsvorteiles vermehren können (273).

Sproßpilze werden durch Ampicillin nicht beeinflusst (274). Durch direkte antibiotische Hemmwirkung wird das mikroökologische Gleichgewicht im Darm, bes. im Dickdarm, gestört (273, 274). Die in ihrem Wachstum gehemmten Keime werden durch arzneimittlempfindliche Anteile der gleichen Species ersetzt. Diese erreichen z.T. noch höhere Konzentrationen als zuvor. Eine Ablösung der permanenten Bio- und Serotypen durch andere, den neuen Umweltverhältnissen angepasste, ist die Folge (274).

Bei oraler Applikation von 1 - 3 g Ampicillin pro Tag werden die Enterobacteriaceae, z.B. *E.coli*, schlagartig zurückgedrängt. Ebenso reduzieren sich Bifidusbakterien Laktobak-

terien, Clostridien und Bacteroidesarten merklich (273, 274). Klebsiella, Aerobacter, Citrobacter, bestimmte Proteus-species (wie Proteus vulgaris, morganii, rettgeri), Providencia treten demgegenüber verstärkt auf (273, 274), was für Patienten mit ungeschädigtem Darm ohne Bedeutung sein soll (274). Bei parenteraler Darreichungsform sind die Keimverschiebungen der Darmflora durch Ampicillin geringer.

F) Therapeutische Anwendung

Aus dem Wirkungsspektrum und der Pharmakokinetik ergibt sich der therapeutische Anwendungsbereich von Ampicillin.

Wegen der geringen Toxizität und der erheblichen Kumulation ist das Antibiotikum sehr wertvoll bei Urämie bzw. jedem Grad der Niereninsuffizienz, auch bei Anurie (235, 406). Ampicillin ist für die Therapie von akuten und chronischen Pyelonephritiden sowie Harnwegserkrankungen unentbehrlich (33, 34, 182, 236, 309, 365, 407, 411, 446, 469, 529). Bronchopulmonale und gynäkologische Infektionen, Erkrankungen der Gallenwege und Enteritiden gehören ebenso zu den Indikationen (33, 81, 282, 411, 428, 446, 469, 529) wie Peritonitis, Listeriosen, Enterokokken-Endokarditiden, Meningitis, Typhusrezidive, Osteomyelitis, Pertussis, Sepsis, Salmonella-Dauerausscheidungs-Sanierungen, prä- und postoperative Infektionsprophylaxe und Aktinomykose (33, 145, 236, 309, 365, 469, 529).

Ampicillin ist in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen (529) und Kindern (413) anwendbar.

Als Breitspektrumantibiotikum ist Ampicillin also indiziert bei akuten, chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Infektionen jeden Schweregrades (33), auch bei den häufigen Mischinfektionen durch Enterokokken, Proteus und E.coli (321). Eine Kombination mit Aminoglykosidantibiotika ist möglich (33).

Die übliche Dosierung beträgt oral 3 x 500 g/die, i.v. 4 x 0,5 - 2 g/die und i.m. 4 x 0,5 g/die über 8 - 21 Tage, kann aber bei hartnäckigen Infektionen bis zu 10 g/die gesteigert werden (321, 469). Nach Beseitigung aller klinischen Erscheinungen ist eine Weitergabe über mindestens 2 - 3 Tage erforderlich (321).

G) Ampicillin in der Therapie des Morbus Crohn

Ampicillin oder andere Breitbandantibiotika wurden bislang bei Morbus Crohn in der Regel nur zur Therapie septischer Komplikationen wie Fistelungen, Abszesse, etc. angewandt.

Wie bereits ausgeführt wurde, scheinen Enterobakterien im Krankheitsgeschehen des Morbus Crohn eine Rolle zu spielen. Es wurde in dieser Studie deshalb der Versuch unternommen, eine Kausaltherapie der Ileocolitis Crohn mit einem Antibiotikum, dessen Spektrum die Enterobacteriaceae umfaßt, durchzuführen.

Über Versuche, die Crohn'sche Erkrankung aus pathogenetischen Überlegungen antibiotisch zu behandeln, wurde bereits von einigen Autoren berichtet. Metronidazol wurde wegen seiner guten Wirkung gegen Anaerobier wiederholt bei Morbus Crohn mit wechselndem Erfolg eingesetzt (5, 503). Blichfeldt et al konnten in einer Doppelblindstudie dabei keine signifikanten Therapieergebnisse erzielen (53).

1 Fallbeschreibung berichtet über den positiven Therapieerfolg bei einer Patientin mit der vermutlichen Diagnose Enteritis regionalis, bei der im akuten Stadium eine Darmsterilisation mit sterilisierter Nahrung und oraler Antibiotikagabe (Framycetin, Colistin und Nystatin) über 5 Wochen hinweg herbeigeführt wurde (257).

Injektionen von menschlichen Darm-Homogenaten von Morbus-

Crohn-Patienten in Kaninchenileum erzeugten innerhalb 6 Monate ebenfalls granulomatöse Veränderungen, die sich nach 12 Monaten wieder zurückbildeten. Erfolgte die Injektion unter gleichzeitiger Ampicillingabe, so entwickelten sich im Kaninchendarm keine Crohn'schen Veränderungen (135).

In einer anderen Studie wurden 44 Patienten mit Morbus Crohn durchschnittlich über 2 Jahre mit Ampicillin, Tetracyclinen, Clindamycin oder Erythromycin therapiert. Der Initialerfolg bestand im Verschwinden abdomineller Beschwerden (41 Pat.), einer Verminderung der Durchfallsrate (41 Pat.), einer Besserung des subjektiven Befindens (41 Pat.), einer Zunahme des Appetits (22 Pat.), einer Senkung des Fiebers (10 Pat.), eines Sistierens rectaler Blutungen (7 Pat.) und im Verschwinden des klinischen Befundes einer sog. "Walze" (10 Pat.). Die positiven Langzeitergebnisse waren ersichtlich aus einer Gewichtszunahme von mehr als 5 kg (bei 22 Pat.), einer Normalisierung des Stuhlganges (bei 36 Pat.), einer Reduktion der verabreichten Steroiddosis und in einer Besserung der radiologischen Befunde (bei 20 Pat.). Es wurden keine Nebenwirkungen bekannt. 3 Patienten mußten sich während dieser Therapie einer Operation unterziehen. Die Therapieversager waren meist Patienten mit postoperativen Rezidiven oder ausgedehnten perianalen Fisteln (361).

Bisherige Ergebnisse über eine antibiotische Therapie des Morbus Crohn sind also nur spärlich. Wie bei den meisten Therapiestudien bei Enteritis regionalis lassen sie objektive Erfolgsparameter vermissen, die sie vergleichbar und reproduzierbar machen. Ebenso fehlen eine Beschreibung der Sicherung der Diagnose und Angaben über Krankheitsdauer und Stadienverlauf.

4.2.5 Literaturübersicht über Glucocorticoide

A) Allgemeines

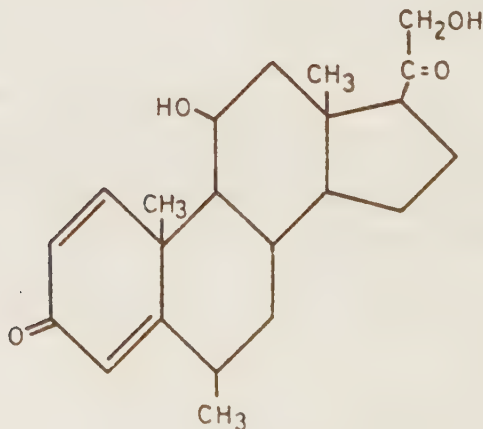
Glucocorticoide haben ihre große therapeutische Bedeutung erlangt, als ihre antiphlogistischen Eigenschaften entdeckt wurden.

Ausgehend vom Grundgerüst Pregnan sind zahlreiche synthetische Derivate des Hydrocortison (= Cortisol) hergestellt worden.

Im Rahmen dieser Studie wurden 3 synthetische Glucocorticoidanaloga therapeutisch verwendet: 6- α -Methylprednisolon (z.B. Urbason^R), Fluocortolon (z.B. Ultralan^R) und Prednisolon (z.B. Decortin-H^R). Das am häufigsten verabreichte 6- α -Methylprednisolon ist in Abb. 62 abgebildet. Bei Prednisolon fehlt die Methylgruppe in 6- α -Stellung. Fluocortolon ist in 6- α -Stellung fluoriert und an C-16 methyliert, während die Hydroxylgruppe an C-17 fehlt.

Abb. 62

Strukturformel von 6- α -Methylprednisolon (Urbason^R)



Die Wirksamkeit dieser synthetischen Derivate wurde gegenüber den Glucocorticoiden gesteigert, die mineralocorticoide Wirkung vermindert oder eliminiert. Einen Vergleich der Wirkungsstärken zum Cortisol zeigt die Tab. 43 (nach 178):

Tab. 43

Vergleich der Wirkungsstärken synthetischer Corticoid-
derivate zum Cortisol

Substanzname	relative Glucocorti- coid- wirkung	relative Mineralo- corticoid- wirkung	Cushing- Schwellen- dosis
Cortisol (Hydrocorti- son)	1	1	30 mg
Prednisolon (Delta-Dehydro- cortisol)	4	0,6	7,5 mg
6-alpha-Methyl- prednisolon	5	0	6 mg
Fluocortolon (6-alpha-Fluor- 16-alpha-methyl- 1-dehydro-corti- costeron)	5	0	7,5 mg

Von den bekannten physiologischen und dosisabhängigen pharmakologischen Wirkungen und Nebenwirkungen sollen nur die wichtigsten aufgezählt werden (178, 392, 482):

- diabetogene Wirkung (Steroiddiabetes)
- katabole Wirkung
- Natriumretention und Kaliumausscheidung mit metabolischer Alkalose
- Osteoporose
- Hypertonie
- regressive Veränderungen am retikulären Gewebe
- Einschränkung der Leukocytose; Thrombocytose
- Herabsetzung des Fibroblastenwachstums
- Verminderung der Vaskularisation und der Kapillarpermeabilität
- Beeinträchtigung der Bindung von Antikörper an zellständige Antigene
- Hemmung der Phagocytentätigkeit
- Senkung der Krampfschwelle des Gehirnes
- Euphorie
- Cushing-Syndrom mit Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Akne, etc.
- Thromboseneigung
- Steigerung der Salzsäureproduktion und Verminderung der Schleimviskosität des Magens
- Katarakt, Glaukom
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Pankreatitis

Als relative Kontraindikationen gelten Ulcusanamnese, Osteoporose, Infektionskrankheiten und Psychosen.

B) Glucocorticoide in der Therapie des Morbus Crohn

Corticosteroide werden bei entzündlichen Darmkrankheiten seit längerer Zeit verabreicht.

In der Therapie der Colitis ulcerosa werden Cortisolderivate und auch ACTH besonders im akuten Schub empfohlen (493, 495, 496, 498, 499). Kontrollierte Studien erbrachten gute Resultate

über die lokale Behandlung der Colitis ulcerosa z.B. mit Klistieren (139, 288, 493, 495, 520) und der parenteralen Darreichungsform (495). In der Kombination von oraler und lokaler Gabe scheint eine günstige Therapiemethode der Colitis ulcerosa zu liegen (494).

Die Langzeitergebnisse sind jedoch besonders wegen der Komplikationen und der Symptommaskierung durch Corticosteroide nicht befriedigend (139, 310, 495). Vielleicht läßt sich bei steroidbehandelten Patienten eine Begrenzung des entzündlichen Prozesses auf tiefere Darmabschnitte (z.B. Sigma) erreichen (342).

In der Therapie des M. Crohn wird vor allem Prednisolon gebraucht (244). Die Corticosteroidtherapie erfolgt oft in Kombination mit Azulfidine^R (158, 192, 211, 291, 354, 427) oder mit Azathioprine (87, 149, 346, 544).

Im akuten Schub oder einer frühen Krankheitsphase werden Glucocorticoide von den meisten Autoren in hoher Dosis empfohlen (125, 134, 192, 251, 252, 291, 343, 349, 350, 410, 427, 461, 507), wobei sie oral, als Prednisolon-Hemisuccinat-Verbindung intravenös und in Form von Einläufen rectal verabreicht werden können (134, 397). Von einigen Untersuchern wird auch ACTH initial verwendet oder sogar vorgezogen (107, 259, 343, 464, 500).

Durch Reduktion der Corticosteroidgaben ungefähr innerhalb 6 Wochen auf individuelle Erhaltungsdosen bzw. durch kontinuierliches Ausschleichen werden Patienten mit leichten oder mittelschweren Krankheitsverläufen behandelt (125, 291, 343, 427, 495, 500).

Die initiale Therapieantwort auf Glucocorticoide ist oft erstaunlich gut (250), setzt 1 - 2 Wochen nach Therapiebeginn ein und zeigt ein Maximum nach 6 - 8 Wochen (349, 350). In einer Doppelblindstudie der NCCDS wurde bei Patienten mit

Morbus Crohn im nicht-akuten Stadium zur Rezidivverhinderung kein Unterschied zwischen den Wirkungen von Azulfidine^R, Prednisolon oder Azathioprine festgestellt (349, 350).

Ein positiver Erfolg einer Corticosteroidtherapie bei Morbus Crohn läßt sich weniger an der Besserung objektiver Krankheitsparameter erkennen als aufgrund von klinischen Erfahrungswerten beurteilen. Von 7 mit Prednisolon behandelten Patienten zeigte sich bei der Rectumbiopsie in 3 Fällen ein Verschwinden der vorher histologisch festgestellten Granulome und eine Normalisierung der vormalis pathologischen Rectummucosa (279). Bei 2 von 4 über ein Jahr allein mit Corticosteroiden therapierten Patienten war neben der klinischen auch eine radiologische Remission nachweisbar (211); eine offensichtliche Rückbildung des Röntgenbefundes findet sich aber nur selten (134, 461). Die symptomatische und subjektive Besserung umfaßt vor allem eine Steigerung des Appetits, des subjektiven Wohlbefindens, eine Besserung der hämatologischen Werte, eine Verminderung der Entzündungszeichen, eine Senkung des Fiebers, eine Reduktion abdomineller Symptome, eine Verbesserung der Resorption und eventuell eine schnellere Remission (103, 107, 125, 173, 410), während die Diarrhoe kaum beeinflußt wird (107, 173). Die manchmal recht rasch eintretende Besserung des Krankheitsbildes ist aber meist nicht beständig, da nach Reduktion der Dosis oft erneute Symptomatik auftritt (103, 461). Rückfälle können somit gemildert, aber nicht vermieden werden.

Bei ausgedehnter Lokalisation der entzündlichen Veränderungen im Dünndarm scheint eine Glucocorticoidtherapie erfolgreicher zu sein (107, 250, 410, 495) als bei Sitz der Erkrankung im Kolon (350). Bei extraintestinalen Komplikationen von Auge, Haut und Gelenken sind Cortisonderivate oft nützlich (27, 103, 125, 495). Bei mildem Krankheitsverlauf soll die Corticosteroidtherapie im 1. Trimenon der Schwanger-

schaft abgesetzt werden, kann aber bei Exazerbationen wieder aufgenommen werden.

Die Ergebnisse einer Langzeitbehandlung werden von den meisten Autoren als unbefriedigend geschildert (27, 103, 250, 461, 495), Patienten unter längerer Corticosteroidmedikation sollen durch eine höhere Komplikationsrate (dyspeptische Störungen, Ulcus, Blutungen, Perforation) und Mortalität eine schlechtere Prognose besitzen (26, 66, 103, 173, 251, 461). Die Operationsrate und die postoperative Komplikationsrate bzw. Letalität sind bei steroidbehandelten Patienten scheinbar größer (103, 495), was nicht generell akzeptiert wird (242, 461). Die postoperative Rezidivrate ist unvermindert (45, 173).

Bei Kindern und Jugendlichen birgt eine Langzeittherapie Gefahren bzw. erfordert eine genaue individuelle Dosierung evtl. mit alternierender Gabe wegen potentieller Wachstumsunterdrückung und anderen Nebenwirkungen (Übersicht bei 540).

In einer Doppelblindstudie der NCCDS schieden von 57 Patienten, die mit Prednisolon behandelt wurden, innerhalb von 4 Monaten 9 Patienten wegen medikamentöser Nebenwirkungen aus (350).

In einer Doppelblindstudie von Smith et al schien Prednisolon in der Langzeitbehandlung weder die Rückfallrate zu verringern noch einen Einfluß auf die Ausdehnung der Erkrankung zu besitzen (452).

Die Gabe von Corticosteroiden in der Therapie entzündlicher Darmkrankheiten ist zwar allgemein verbreitet, jedoch mangelt es an kontrollierten Studien über ihre Wirksamkeit (495). Nicht zuletzt wegen mangelnder Therapieerfolgsparameter sehen sich manche Untersucher nicht imstande, eine Aussage über die Effektivität von Corticoiden oder ACTH bei Morbus Crohn zu machen (66, 183, 250, 461), die jedenfalls nicht so überzeugend ist wie bei der Colitis ulcerosa (107, 134).

Da bei durchschnittlicher Dosierung schon nach einer Behandlungsdauer von 2 Wochen mit reversiblen regressiven Veränderungen der Nebennierenrinde zu rechnen ist (392), wird die Corticosteroidtherapie immer nach initial hoher Dosis über Wochen ausschleichend abgesetzt. Die Dosierung bei Morbus Crohn ist die gleiche wie bei Colitis ulcerosa (27, 134, 262, 296), d.h. man verabreicht initial 30 - 50 mg Prednisolon und als Erhaltungsdosis individuell 5 - 20 mg über Wochen und Monate, eventuell auch alternierend jeden zweiten Tag. Das Komplikationsrisiko einer kurzfristigen Verabreichung hoher Dosen ist ungleich geringer als dasjenige einer langfristigen Behandlung mit kleinen Mengen (392).

Falls es der Krankheitszustand erlaubt, sollten keine Glucocorticoide verabreicht werden (66), werden sie erforderlich, so nie allein als Haupttherapie (495). Eine Kurzzeittherapie ist besonders nützlich bei jungen Patienten mit kurzer Anamnese und ohne vorausgegangene Operation (173). Die initiale Besserung erfolgt bei allen Krankheitslokalisationen gleich häufig (250).

Da chronische Krankheitsverläufe des Morbus Crohn so lange als möglich konservativ behandelt werden sollten (260), liegt der Nutzen der Steroide als palliative konservative Therapiemethode in der Vorbereitung eines Patienten auf den günstigsten Operationszeitpunkt (193).

Wie bei der Colitis ulcerosa tritt ein Therapieerfolg bei Morbus Crohn durch Cortisolgabe nicht immer ein bzw. ist unvorhersehbar (461, 498). Eine Rückbildungssymptomatik ist wahrscheinlich, eine Heilung der Krankheit kann jedoch nicht erreicht werden (324). Es darf nicht übersehen werden, daß die Krankheit trotz symptomatischer Besserung fortzuschreiten kann (332).

C) Glucocorticoide im Rahmen dieser Studie

6-alpha-Methylprednisolon, Prednisolon und Fluocortolon wurden im Rahmen dieser Studie nur aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung und nicht wegen ihrer umstrittenen Immunsuppressivität verabreicht. Sie stellten nie die alleinige Therapie dar.

Initial bzw. bei akuten Exzerbationen betrug die verabreichte Dosis 40 mg/die, die dann nach jeweils 4 Wochen auf 20 mg/die, 16 mg/die, 12 mg/die, 8 mg/die und 8 mg bzw. 4 mg jeden 2. Tag reduziert wurde. Die individuelle Dosierung richtete sich nach den Entzündungszeichen, den darmfernen Symptomen (insbesondere den Arthralgien) und dem klinischen Allgemeinzustand. Als Langzeitdosis wurde versucht, unter der individuellen Cushing-Dosis zu bleiben. Die Applikationsform war immer oral.

Die Erhaltungsdosen von 8 bzw. 4 mg/die lagen unter bzw. an den in der Literatur angegebenen Cushing-Schwellendosen. Corticosteroidbedingte Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie zwangen, konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Unter diesem Aspekt kann eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden in diesen geringen Dosierungen befürwortet werden. Rezidive lassen sich jedoch nicht verhindern.

Bei 2 Patienten wurde die Steroidmedikation wegen des guten klinischen Zustandsbildes abgesetzt, ohne daß eine Krankheitsaktivitätserhöhung die Folge war.

6-alpha-Methylprednisolon, Fluocortolon und Prednisolon sind nach den Beobachtungen dieser Studie als begleitende Therapie bei Phasen erhöhter Krankheitsaktivität des Morbus Crohn zu empfehlen.

4.2.6 Diskussion der eigenen Therapieerfahrungen

Es wurde in dieser Studie versucht, den Therapieerfolg einer antibiotischen Langzeitmedikation des Morbus Crohn von 28 Patienten mit Ampicillin (Binotal^R), meist in Kombination mit Glucocorticoiden, kritisch zu beurteilen.

2 Patienten, die unter einer Penicillinallergie litten, erhielten Cephalexin (Oracef^R) anstelle von Ampicillin. Eine Kreuzallergie zwischen den beiden Präparaten ist nicht aufgetreten. Da Wirkungsmechanismus und -spektrum dieses Cephalosporinderivates weitgehend dem der Penicilline entsprechen, erfolgte keine gesonderte Darstellung des Präparates.

Um Schwierigkeiten bei der Beurteilung eines Therapieerfolges so weit als möglich zu vermeiden, sowie um eine Vergleichbarkeit der Studie zu erreichen, wurde der Crohn's Disease Activity Index als Beurteilungskriterium gemäß den Empfehlungen der National Cooperative Crohn's Disease Study eingesetzt. Seine möglichen Fehlerquellen wurden bereits diskutiert.

Die Aussagekraft dieser Therapiestudie wird demgegenüber durch andere Probleme eingeschränkt:

Spontanverläufe der Erkrankung können nicht ausgeschaltet bzw. erkannt werden. Dieses Problem ist allen Therapiestudien eigen.

Ein weiteres wesentliches Problem liegt in dem zahlenmäßig geringen Patientengut, das eine so seltene Erkrankung wie der Morbus Crohn selbst an einer Universitätsklinik aufweist. Eine erforderliche Unterteilung des heterogenen Patientengutes, auch wenn sie wie hier nur auf das Allernötigste beschränkt bleibt, ergibt somit Gruppen mit verschwindend geringer Fallzahl oder gar nur Einzelverläufe. Hinzu kommt, daß manche Krankheitsverläufe aufgrund Morbus-Crohn-

unabhängiger operativer Eingriffe bzw. Begleiterkrankungen bezüglich eines Therapieerfolges und der Krankheitsaktivität nicht schlüssig beurteilt werden können.

All diese Erschwernisse reduzieren die Zahl der beurteilbaren Krankengeschichten auf ein Minimum. Eine statistische Auswertung, die bei einer Therapiestudie zudem ihre eigenen Probleme birgt, kann somit nicht erfolgen. Die Rangvarianzanalyse nach Friedman wurde - wie bereits erwähnt - zum Zwecke der Hypothesengenerierung ausgeführt und ist nur als Teil der Ergebnisbeschreibung zu werten.

Durch die geringe Zahl des Patientengutes war ein Aufstellen eines Vergleichskollektivs nicht möglich. Die Unterteilung der Patienten in die beiden Therapiegruppen erfolgte mangels ähnlicher Fallzahl bzw. Behandlungsdauer nicht zum Vergleich. Angesichts der unbefriedigenden Ergebnisse der Literatur über die Gabe von Salazosulfapyridin oder Azathioprine bei Morbus Crohn wurde die Verabreichung dieser Therapeutika jedoch auch nicht befürwortet. Die Verabreichung von Placebo im Sinne einer Doppelblindstudie an Patienten, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befanden, mußte ärztlicherseits aus ethischen Gründen abgelehnt werden.

Das Anliegen dieser Studie kann somit nur sein, klinische Beobachtungen während einer Langzeittherapie des Morbus Crohn mit Ampicillin und Glucocorticoiden bzw. Ampicillin allein zu sammeln und die Ergebnisse anhand eines reproduzierbaren Therapiemaßstabes mitzuteilen. Von Vorteil für die Bewertung der Brauchbarkeit der Medikamente ist hierbei sicherlich die z.T. gegenüber anderen Therapiestudien erheblich längere Therapiedauer.

Mit Ausnahme eines kurzfristigen Rezidivs im Therapieverlauf einer Patientin verbleiben die vier medikamentös vorbehandelten oder bereits operierten Patienten, die sich zu Beginn der Kombinationstherapie in Remission befanden,

auch weiterhin in einem ruhenden Krankheitsstadium. Ein verschlechternder Einfluß der Therapie auf den Verlauf ist nicht ersichtlich.

Bei 5 nicht vorbehandelten, im akuten Schub befindlichen Patienten zeigen die CDAI-Verläufe während der Therapie eine z.T. recht steil abfallende Tendenz ohne Rückfälle. Signifikante bzw. auffällige Resultate der Friedmanschen Rangvarianzanalyse unterstreichen diese Ergebnisse.

Die 6 vor Studienbeginn bereits medikamentös behandelten, schwer erkrankten Patienten zeigen kein einheitliches Ansprechen auf die Therapie.

Die Beschwerden der 7 bereits operierten Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität zu Beginn der Therapie bes-
sern sich ebenfalls nur zögernd oder nicht.

Der Therapieverlauf der ausschließlich mit Ampicillin behandelten Patienten ist in den meisten Fällen zu kurz, um bereits Schlüsse aus den Krankheitsverläufen zu ziehen. Erwähnenswert ist, daß sich bei keinem Patient die Grundkrankheit zu verschlechtern scheint - ein kurzfristiges Rezidiv im Laufe einer vielmonatigen Behandlung ist die Ausnahme. Selbst bei Patienten mit schlechtem klinischen Zustandsbild war eine Besserung ohne Glucocorticoidmedikation zu erzielen. Inwieweit diese nachhaltig sind, kann nicht beurteilt werden.

Die Betrachtung der graphischen Darstellungen läßt erkennen, wie verschiedenartig die CDAI-Werte in ihrer Tendenz z.T. verliefen.

Die Ordnung der Patienten nach der Lokalisation der Erkrankung läßt alle Heterogenität (akute und chronische Verläufe, medikamentöse Vorbehandlung, Operationen) des Patientengutes in einer Gruppe erscheinen, da bei weitaus den meisten Patienten ein Befall von Dünn- und Dickdarm nachzuweisen war.

Bei keiner Therapiegruppe läßt sich behaupten, es bestünde ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Crohn'schen Erkrankung und einem Ansprechen auf die verabreichte Therapie.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Gruppierung der Patienten nach der Dauer der Erkrankung: Die akut erkrankten Patienten beider Therapiegruppen verschlechtern sich während der Studie nicht. Bei den Patienten mit bereits chronisch verlaufendem Morbus Crohn, die die Kombinations-therapie erhielten, finden sich Krankheitsverläufe aller Art. Für die chronisch erkrankten Patienten mit der alleinigen Ampicillin-Therapie gilt wiederum, daß eine schlüssige Beurteilung aufgrund niederer Fallzahl und kurzer Beobachtungsdauer nicht möglich ist.

Rezidive traten auch unter der antibiotischen Therapie des Morbus Crohn auf und zwar erst nach mehr-, zumindest achtmonatiger Therapiedauer sowie hauptsächlich bei Patienten, die sich zu Behandlungsbeginn in einem Stadium erhöhter Krankheitsaktivität befanden. Rezidive fanden sich nach langmonatiger Behandlung auch bei Patienten, die die Ampicillingabe initial mit einem steilen Abfall des CDAI beantworteten. Es ließ sich kein Zusammenhang mit eventuell auslösenden Faktoren erkennen.

Insgesamt erlitten jedoch nur 3 bzw. 1 Patient aus jeder Therapiegruppe ein eindeutiges Rezidiv unter der Behandlung. Nur eine Patientin mußte sich im Verlauf der Studie aufgrund einer anhaltenden Verschlechterung ihres klinischen Bildes einer Operation unterziehen. Die Rezidive der anderen Patienten sprachen auf symptomatische Therapie ohne Absetzen der Antibiotika bzw. evtl. mit Glucocorticoiderhöhungen rasch und meist nachhaltig an.

Gravierende Nebenwirkungen der Glucocorticoide bzw. von Ampicillin und Cephalexin traten während der Studie nicht auf.

Von seltenen uncharakteristischen Störungen wie Nausea und einmal Erbrechen abgesehen, wurden eine Soorkolpitis und ein Soor der Mundhöhle je bei 2 Patienten beobachtet. Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne des ampicillintypischen Arzneimittalexanthems traten ebenfalls bei 2 Patienten auf. Bemerkenswert ist ein eigenartiger Geruch des Schweißes, von dem einige Patienten unter Ampicillingabe berichteten.

Keine dieser Nebenwirkungen zwang jedoch zum Abbruch der Behandlung. Alle traten sie kurzfristig auf und sprachen auf symptomatische Therapie gut an. Dabei muß erwähnt werden, daß 7 Patienten vor oder noch während der antibiotischen Therapie Salazosulfapyridin erhielten und diese Medikation aufgrund von akuten Unverträglichkeitsreaktionen und anderen Nebenwirkungen bzw. Unbeeinflussbarkeit des klinischen Zustandsbildes abgesetzt wurde.

Ein eindeutiger Vorteil der Ampicillintherapie des Morbus Crohn gegenüber Salazosulfapyridin liegt demnach in dem seltenen Vorkommen von Nebenwirkungen.

Zusammenfassend sollen - unter Beachtung aller oben erwähnten Einschränkungen der Aussagekraft der Studie und unter Wahrung ihres deskriptiven Charakters - einige erwähnenswerte Punkte unterstrichen werden.

Unter den in dieser Studie mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten fällt auf, daß Patienten, die vorher bereits medikamentös oder operativ behandelt wurden und sich in Remission befanden, in diesem Remissionsstadium im allgemeinen verblieben.

Die Patienten, deren Grundkrankheit noch nie behandelt wurde, und die sich in schlechtem klinischen Zustand befanden,

besserten sich ab Therapiebeginn nachhaltig.

Die anderen Untergruppen zeigten keine einheitliche Tendenz.

Ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation bzw. der Dauer der Crohn'schen Erkrankung und dem Verhalten des CDAI seit Therapiebeginn zeigte sich in dieser Studie nicht.

Das Befinden der Patienten, die Ampicillin allein zur Therapie des Morbus Crohn erhielten, zeigte ebenfalls in der Regel keine Verschlechterung, sondern Besserungen auch schwerer Krankheitsbilder ohne Glucocorticoide.

Angesichts der seltenen Nebenwirkungen von Ampicillin, der relativ seltenen Rezidive und des guten Befindens besonders der nicht vorbehandelten Patienten dieser Studie erscheint die Überprüfung der therapeutischen Wirksamkeit von Ampicillin mit und ohne Glucocorticoide in einer kontrollierten, prospektiven Studie empfehlenswert. Wegen der geringen Fallzahlen empfiehlt sich eine Multicenter-Studie, die dann als Doppelblindversuch im Vergleich zu Placebogabe und Salazosulfapyridin angelegt werden könnte.

4.3 Lipoid-A-Antikörpertiter

4.3.1 Literaturübersicht über Lipoid A

Infekte durch gramnegative Bakterien gehen mit zahlreichen pathophysiologischen Erscheinungen wie Fieber, Entzündungsreaktionen, Schmerz, Leukocytose, etc. einher. Die Sepsis durch gramnegative Erreger, die zum Endotoxinschock und dadurch immer noch in 60 - 80% zum Tode führt, weist steigende Inzidenz und Mortalität auf (333, 548).

Die molekulare Basis der endotoxischen Wirkungen ist jedoch nach wie vor sehr ungewiß (154). Die Ergebnisse der Endotoxinforschung der letzten 20 Jahre ist jedoch der Frage nach Struktur und Wirkung der sog. Endotoxine schon näher gekommen.

A) Vorkommen

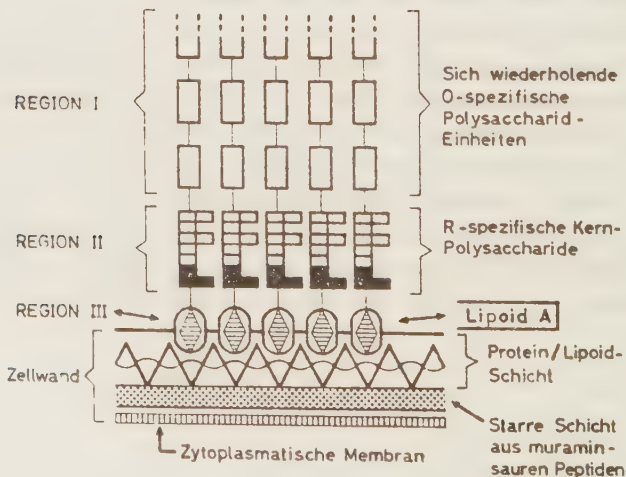
Endotoxine gramnegativer Bakterien bestehen aus einem hochmolekularen Komplex aus Polysacchariden, Lipiden und Proteinen, der an die Oberfläche der Zellwand gebunden ist (186, 536). Dementsprechend kommen sie auch bei Enterobakterien vor und werden freigesetzt, wenn das Bakterium zerstört wird oder lysiert (536).

Der Endotoxinkomplex besteht aus Aggregaten von identischen Lipopolysaccharid-Molekülen (LPS), die sich wiederum in 3 Regionen unterteilen:

- Hitzestabile heterospezifische Polysaccharide bestimmen als O-spezifische Hauptantigene die serologische Spezifität und bilden die Basis der serologischen Klassifikation der Bakterien (z.B. Kauffmann-White-Schema der Salmonellen) (186, 536).
- Zentrale heterogene Polysaccharide stellen den sog. R-Core, das Kerngebiet, dar.
- Das Lipoid A ("lipid moiety"), acetylierte Disaccharide von lipidähnlichem Charakter, ist Träger der endotoxischen Eigenschaften (190, 536) und ebenfalls Vollantigen (187).

Abb. 63

Endotoxinkomplex



Lipopolysaccharide (LPS) werden an der Innenseite der Zytoplasmamembran gebildet, nach außen transportiert und stellen dort zusammen mit Proteinen die Außenfläche dar. Sie bilden eine Permeationsbarriere, sorgen für Stabilität und Schutz gegen Gifte, Antibiotika und Detergentien, sind für mehrere Reaktionen des infizierten Wirtes verantwortlich und besitzen Rezeptorflächen für spezifische Phagen. Lipoid A stellt dabei das endotoxische Prinzip der gramnegativen Keime dar, die sich im wesentlichen nur in der äußeren Region ihrer LPS unterscheiden (154, 186).

B) Struktur und physikalisch-chemische Eigenschaften

Lipoid A wurde bereits 1933 von Boivin et al als Präzipitat aus der Säurehydrolyse von Endotoxinen entdeckt (54). Seinen Namen erhielt es 1954 von Westphal und Lüderitz zur Unterscheidung von lose assoziierten Phosphatidyläthanolaminen, dem Lipoid B (537).

Nach der Definition von Lüderitz wird der Begriff "Lipoid A" (englisch "lipid A") für die innere Lipoidregion in intakten LPS benutzt, wohingegen die isolierten Lipide aus der Säurehydrolyse von LPS "freies Lipoid A" genannt werden sollen (322).

Lipoid A hat keine uniforme Struktur, sondern ist eher ein strukturelles Prinzip. Es ist bei allen gramnegativen Bakterien identisch oder zumindest sehr nahe verwandt (536, 537).

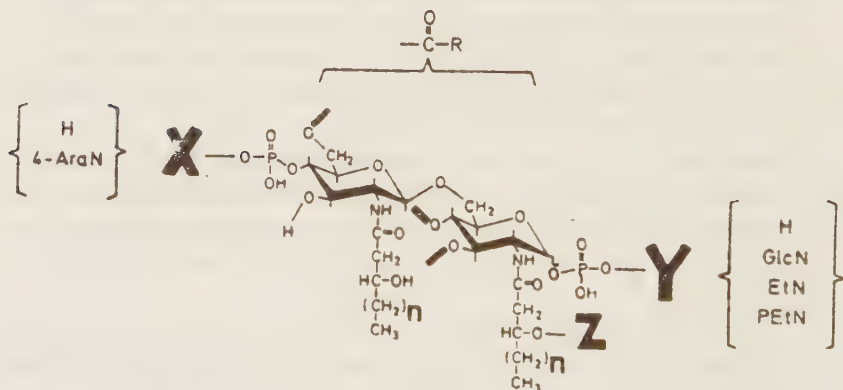
Es ist ein amphoterisches Molekül mit einem hydrophoben Anteil aus z.T. veresterten, hydroxylierten, stets gesättigten Fettsäuren ($C_{10} - C_{18}$) und einem hydrophilen Teil aus Pyrophosphatgruppen, die in 1,4-Phosphodiesterbindung an das Stützgerüst D-Glucosamin gebunden sind: 4-Phosphoglucosaminyl-beta-1,6-glucosamin-1-phosphat (86, 186, 536). Das Fettsäuremuster scheint für alle LPS relativ einheitlich zu sein, unabhängig von Kulturbedingungen und externer Fettsäureversorgung der Bakterien, während unterschiedliche

Zucker in der Struktur je nach Bakterium erscheinen können (186).

Den sog. klassischen Lipoid-A-Typ weisen Salmonellen auf: Beta-1,6-gebundene D-Glucosamin-Disaccharide mit Phosphorylgruppen an C-4' und C-1, wobei die Phosphatgruppe an C-4' z.T. mit L-4-aminoarabinose und die Aminogruppen des Glucosamin-Stützgerüsts mit D-3-Hydroxy-myristoyl-Resten substituiert sind.

Abb. 64

Strukturformel des "klassischen Lipoid A" der Salmonellen



Der Salmonella-Typ ist unter den gramnegativen Bakterien weit verbreitet - im Gegensatz zu den O-Antigenen hat sich Lipoid A im Lauf der Evolution kaum verändert (186). Das in der obenstehenden Formel dargestellte "freie Lipoid A" ist nicht homogen; mit mehreren Methoden ist eine Unterteilung in Subfraktionen möglich. Die Symbole X und Y charakterisieren nicht obligatorische Substituenten der Phosphatgruppen; der Substituent Z ist unbekannt (186).

Mittels Säurehydrolyse erhält man neben Lipoid A auch die schon erwähnte wasserlösliche, Polysaccharide, Proteine und Phospholipide enthaltende Fraktion Lipoid B (154), die mit Lipoid A wahrscheinlich durch hydrophobe, kovalente und Ionenbindung verknüpft ist (186).

Lipoid A hat ein Molekulargewicht von ca. 2000 (323). Aufgrund seiner lipoiden Natur ist es zwar in Chloroform, jedoch nicht in Wasser löslich. Der Sedimentationskoeffizient beträgt 1,5 S (8 mg/ml) (186). Lipoid A neigt zur unspezifischen Aggregation vor allem in Gegenwart divalenter Kationen (Mg^{2+} , Ca^{2+}) (186, 536) und zeigt eine hohe Affinität für lösliche Proteine (Membranen, z.B. von Erythrocyten) und andere Lipide (186).

C) Gewinnung

Die Gewinnung von freiem Lipoid A direkt von Bakterien gelingt nicht, sondern nur durch milde Säurehydrolyse von intakten LPS-Formen aus R-mutanten Bakterienstämmen mit Mineral- oder organischen Säuren (186). Lipoid A kann auch mit einer heißen (65 - 68°) Phenol-Wasser-Mischung oder Mischungen aus Phenol, Chloroform, Petroleum und Äther extrahiert werden. Die erhaltenen kolloidalen Suspensionen in wäßriger Lösung werden anschließend hochtourig zentrifugiert (536). Von Galanos et al wird eine detaillierte Extraktionsprozedur zur Isolierung reiner Lipooligosaccharide (Glycolipide) aus R-Mutanten beschrieben (188).

D) Biologische Wirkungen

Als fester Bestandteil der bakteriellen Membran ist Lipoid A eines der potentesten biologisch aktiven Nichtprotein-Moleküle (186). Die biologischen Aktivitäten des Lipoid A bzw. der LPS sind außerordentlich vielfältig (Übersicht bei 186) und wurden durch verschiedene Tierversuche untersucht:

- Komplementaktivierung führt zur Freisetzung von Anaphylatoxin und anderen chemotaktischen Faktoren und zur Blutdruckerniedrigung (154, 189).
- Die pyrogene Wirkung erfolgt wahrscheinlich über eine indirekte LPS-Wirkung (primäres Pyrogen) auf Leukocyten, Zellen des RES oder andere Gewebe, die ein endogenes Pyrogen freisetzen. Dieses trägt entweder über Prostaglandine und cAMP oder durch direkte Wirkung auf die temperaturregulierenden Neuronen des vorderen Hypothalamus zur Fieberentstehung bei (154, 186, 191, 536).
- Intravenöse LPS-Injektion führt zu einer Thrombopenie und Plättchenaggregation, dosisabhängig zu einer Granulocytose und zu einem Erythropoieseshift vom Knochenmark zur Milz (154).
- Eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC-Syndrom) wird wahrscheinlich eingeleitet durch Erhöhung der Aktivität des Plättchenfaktors 3 und direkte Aktivierung des Hagemann-Faktors (F.XIII) und kann zur Sanarelli-Schwartzman-Reaktion führen (154, 186).
- LPS führt zu erhöhter Ausschüttung von ACTH und SH.
- Von den Stoffwechselwirkungen sind zu erwähnen eine Hypoglycämie mit initialer Hyperglycämie, eine Hyperlipidämie, Hypoferrämie und eine Steigerung der Proteinsynthese in der Leber.
- Der Endotoxinschock beim Menschen, 1951 erstmals beschrieben (511), beginnt mit einer Sepsis durch gramnegative Erreger und resultierender Endotoxinämie, die durch z.T. oben angeführte Teilmechanismen und Wirkungen auf das vasculäre System und das Myocard zum ausgeprägten Schockbild führen (154). Wie durch Untersuchungen der Säurehydrolysefraktionen von LPS festgestellt wurde (537), ist Lipoid A verantwortlich für die endotoxischen Reaktionen im Wirtsorganismus (186, 190, 536, 537). Durch wiederholte Verabreichung von LPS an Menschen und Tiere kommt es zu einer fort-

- schreitenden Verminderung einiger biologischer Effekte (besonders des Fiebers), der sog. Endotoxintoleranz (154, 186). Als potenter Stimulator des RE₅ induziert Lipoid A eine unspezifische Reaktionsabwehr bei verschiedenen Species gegenüber Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten (154).
- Eine T-Zell-unabhängige mitogene Aktivität für B-Lymphocyten führt zu unspezifischer Stimulation der gesamten Antikörpersynthese bei Mäusen (8). LPS zeigen einen sogenannten Adjuvans-Effekt durch Erhöhung der Titer zirkulierender Antikörper, der Zahl der Antikörper, der Zahl der Antikörperproduzierenden Zellen, der Beschleunigung der Antigenelimination, der Verkürzung der verzögerten Phase der Immunantwort und der längeren Persistenz zirkulierender Antikörper (366).
 - Lipoid A gehört zu den wenigen Lipiden mit den Merkmalen eines Vollantigens. Nach intravenöser Injektion von LPS in ng-Mengen sind nach 3 - 4 Tagen zirkulierender Antikörper (meist IgM) mit einer maximalen Konzentration nach 6 - 8 Tagen (meist IgG und IgA) nachweisbar (417).

Die äußeren Polysaccharideinheiten der LPS maskieren die antigenen Determinanten gewöhnlich in der Zellwand. Gelangen diese an die Oberfläche, resultiert eine starke immunogene Wirkung (186). Das Vorkommen von Lipoid-A-Antikörpertitern in gesunden Tieren und Menschen und die Erhöhung der Titer in Patienten mit Infektionen durch gramnegative Erreger beweisen, daß Lipoid A während der Infektion ausreichend exponiert wird, um immunogen zu wirken, und daß durch Immunisation gewonnene Anti-Lipoid-A-Antikörper keine Antikörper gegen künstliche Strukturen aus der Präparation freien Lipoid As sind (186).

Da mit Alkali behandeltes Lipoid A alle Lipoid-A-Antikörper aus Lipoid-A-Antiserum absorbiert, repräsentieren die Strukturen in dieser Präparation wohl wichtige immunogene Determinanten (185).

Die Frage, ob die Immunantwort auf Lipoid A, d.h. die Antikörperproduktion hauptsächlich vom IgG- und IgM-Typ, von verschiedenen Tieren (z.B. Kaninchen, Mäusen, Waschbären) auch die antibakteriellen und bzw. oder antiendotoxische Abwehrmechanismen vermittelt, ist noch offen (536).

E) Klinische Bedeutung

Lipoid A ist immunogen wirksam, und natürliche Antikörpertiter finden sich bei vielen Species und auch beim Menschen (184) in ca. 10% ohne erkennbare Infektion (534).

Durch experimentelle Untersuchungen am Hund wurde der Frage nach der Rolle des Lipoid A in der Pathogenese der chronischen Pyelonephritis nachgegangen: Lipoid A kann im Nierengewebe aufgrund seiner Membranaffinität wochenlang haften bleiben. Es löst eine abakterielle interstitielle Nephritis aus und induziert eine spezifische Immunantwort mit Bildung von Lipoid-A-Antikörpern (533).

In einer klinischen Studie wurden in 28% der akuten und in 81% der rezidivierenden bzw. chronischen Harnwegsinfekte Lipoid-A-Antikörpertiter gefunden. Die Titer werden also wahrscheinlich langsam gebildet und sind daher im frühen Stadium der Infektion nicht nachweisbar. Entscheidend scheint die Intensität und Dauer zu sein, mit der das Lipoid A mit dem Gewebe in Berührung tritt. Lipoid-A-Antikörpertiter bei Infektionen mit E.coli treten in gleicher Häufigkeit auf wie bei solchen mit anderen gramnegativen Keimen (535).

Simon et al wiesen ebenfalls prolongierte hohe Spiegel von Lipoid-A-Antikörpertitern in Patienten mit nicht-obstruktiver, juveniler, rezidivierender Pyelonephritis und seltener auch bei anderen Infektionen mit gramnegativen Erregern nach (447). Der gleichzeitige Nachweis von Lipoid-A-Antikörpertitern und einer Proteinurie scheint in 90% der Fälle die Diagnose einer rezidivierenden Harnwegsinfektion oder

chronischen Pyelonephritis zu sichern. Die Titerhöhe korreliert dabei nicht mit dem klinischen Krankheitsbild; Männer und Frauen verhalten sich gleichsinnig (535).

Lipoid A wird aufgrund dieser Ergebnisse als Faktor angesehen, der langanhaltend und auch noch nach abgelaufener Infektion die Gewebeschädigung fortsetzt. Durch Unterhaltung einer chronischen Entzündungsreaktion durch eventuelle Induktion einer pathologischen Immunreaktion wird die Resistenz des Organismus gesenkt und damit eine Reinfektion erleichtert. Eine antimikrobielle Langzeittherapie vermeidet Reinfekte, wodurch das Lipoid A abgeräumt werden kann und der abakterielle Entzündungsprozeß unterbrochen wird (535).

F) Lipoid A und Morbus Crohn

Der möglichen Rolle bakterieller Toxine als Mediatoren der Darmschleimhautläsionen wurde beim Morbus Crohn bisher wenig Beachtung geschenkt.

Endotoxine sind fähig, das Darmepithel zu durchqueren, was mittels einer chromatographischen, quantitativen Methode zur Messung des mucosa-serosalen unidirektionalen Fluxes am isolierten Rattendarmsack mit ^{51}Cr -markierten E.coli-LPS nachgewiesen werden konnte. Der Flux ist nur bei niedrigen Endotoxinkonzentrationen linear und zeigt ein Sättigungsmaximum, gehorcht aber nicht der Michaelis-Menton-Kinetik. Vielleicht zerstören die LPS selbst die Mucosa und verhindern dadurch eine weitere Erhöhung der Transport- und Diffusionsrate (370).

Mehrere Beobachtungen sprechen für eine Beteiligung von Enterobakterien in der Pathogenese des Morbus Crohn (55, 82, 158, 533). Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa weisen im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Titer gegen das sog. Kunin-Antigen auf (82).

Bei 18 bzw. 22 Patienten mit Morbus Crohn wurden statistisch signifikante Erhöhungen der Lipoid-A-Antikörpertiter (mit dem passiven Hämolysetest) und auch der O-Antikörpertiter gegen *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus*arten gemessen ($p \leq 0,01$). Die Höhe der Lipoid-A-Antikörpertiter steht dabei in keinem klaren Zusammenhang zum Stadium der Erkrankung, zur Therapie und zur Höhe der genannten O-Antikörpertiter. Patienten, die nachgewiesenermaßen zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in einem absehbaren Zeitraum vorher eine Infektion mit gramnegativen Bakterien durchgemacht hatten, wurden in das Untersuchungskollektiv nicht aufgenommen.

Diese Ergebnisse sprechen ebenfalls für eine Beteiligung von Enterobakterien am Krankheitsgeschehen der Enterocolitis Crohn. Ob Lipoid A hierbei als intramurales Antigen agiert und dadurch eine Autoimmunreaktion oder eine Immunreaktion mit einer Bindung von Lipoid A an Gewebe hervorruft, ist unklar.

Die Autoren der zuletzt beschriebenen Studien halten eine Langzeittherapie des Morbus Crohn mit Breitbandantibiotika für gerechtfertigt und empfehlen die Lipoid-A-Antikörpertitermessung zur Erleichterung der Differentialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (292, 293, 329, 330, 435, 436).

4.3.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

In dieser Studie sollte der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Lipoid-A-Antikörpertitern und der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn bzw. einer Auswirkung der antibiotischen Therapie auf die Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe nachgegangen werden.

10 von 28 Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens zwei Lipoid-A-Antikörpertitermessungen durchgeführt

wurden, wiesen Titer auf, die ständig im Normbereich lagen ($\leq 1:16$). Ständig in einem Stadium erhöhter bzw. erniedrigter Krankheitsaktivität befanden sich davon jeweils 2 Patienten. Bei den restlichen 6 Patienten war der Krankheitsverlauf wechselnd. Eine Beeinflussung des Lipoid-A-Antikörpertiters durch eine erhöhte Krankheitsaktivität des Morbus Crohn kann nicht angenommen werden.

Bei 18 von 28 Patienten mit mehreren Lipoid-A-Antikörpertitermessungen wurden die Titer mindestens einmal als erhöht befunden. Davon zeigten 7 Patienten wechselhafte Verläufe, aus denen kein Zusammenhang zwischen den Tendenzen von CDAI und Lipoid-A-Antikörpertitern ersichtlich ist. Weitere 3 Patienten mit dem Bild eines ruhenden Morbus Crohn hatten stets erhöhte Werte. Bei 3 Patienten mit ständig erhöhter Krankheitsaktivität lagen auch die Antikörpertiter zu den jeweiligen Zeitpunkten über der Normgrenze. Ein gegensinniger Verlauf der beiden Parameter wurde bei 4 Patienten gefunden. Nur bei einem Patienten kann die Frage, ob die Krankheitsaktivität des Morbus Crohn mit einem gleichsinnigen Verlauf der Lipoid-A-Antikörpertiter einhergeht, mit einem positiven Resultat beantwortet werden.

Insgesamt muß somit ein ersichtlicher Zusammenhang zwischen CDAI und Lipoid-A-Antikörpertitern bei 10 Patienten (mit Titern im Normbereich) und bei 7 Patienten (mit wechselhaften Verläufen) verneint werden. Der Patient mit gleichsinnigem Verlauf beider Parameter steht auffallend im Gegensatz zu den 7 Patienten, bei denen sich die Kurvenverläufe überwiegend gegensinnig darstellen. Die Hypothese, daß Lipoid A als gewebeschädigender Faktor das entzündliche Geschehen unterhält und somit Antikörpertiter gegen Lipoid A bei akuten Schüben des Morbus Crohn ansteigen bzw. in ruhenden Krankheitsphasen abfallen, kann nicht

anhand des entsprechenden Kurvenverlaufes eines Patienten untermauert werden.

Für das Phänomen der Verläufe der anderen 7 Patienten steht jede Erklärung noch aus, besonders für die 3 sich stets in Remission befindlichen Patienten, die jedoch zum Zeitpunkt der Messungen immer Titer $\geq 1:16$ zeigten. Hier erscheint jeder Zusammenhang der Parameter in Frage gestellt.

Bei den restlichen 4 Patienten fällt der z.T. spiegelbildliche Verlauf auf. Eine Erklärung wäre eine Dosiserhöhung der Glucocorticoide zum Zeitpunkt eines entzündlichen Schubes, die zur Unterdrückung der Antikörperproduktion führen könnte: Dies war bei den Patienten jedoch nicht immer der Fall. Weiterhin käme ein sog. "Nachhinken" der Antikörperproduktion hinter dem Maximum der entzündlichen Phasen in Frage, d.h. die Lipoid-A-Antikörpertiter, die dem IgG-Typ angehören, würden erst einige Zeit nach dem Gipfel der erhöhten Krankheitsaktivität ansteigen. Es kann in dieser Studie zwar unterstellt werden, daß der Zeitpunkt der CDAI-Berechnung ungefähr mit der Höhe eines entzündlichen Schubes übereinstimmt, da die Patienten aufgrund ihres verschlechterten Zustandes die Ambulanz aufsuchten bzw. stationär aufgenommen werden mußten. Die z.T. mehrmonatigen Abstände zwischen den einzelnen Antikörpertiterbestimmungen erlauben jedoch keine Aussage über ein eventuell späteres Ansteigen im Sinne einer in Gang gekommenen Antikörperproduktion.

Als weitere Möglichkeit stünde ein Verbrauch der Antikörper in der akuten Phase zur Diskussion. Bei Antigen-Antikörperkomplexbildung und nachfolgender Phagocytose der Immunkomplexe würden sich die vermehrten Antikörper des Nachweises im Blut entziehen.

Betrachtet man die Verläufe der Lipoid-A-Antikörpertiter während der Studie unter dem Aspekt der Therapie, die die Patienten erhielten, erscheinen die Resultate genauso verwirrend. Weder die Kombinationstherapie noch die ausschließliche Ampicillingabe haben eindeutige, verwertbare Auswirkungen auf die Antikörpertiter gegen Lipoid A. Die Titer fallen, bleiben stationär im Norm- oder im pathologischen Bereich, verhalten sich wechselhaft, zeigen allerdings nie eine dauernd ansteigende Tendenz.

Ähnlich unklar sind die Ergebnisse, wenn man die Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe bereits operierter Patienten unter dem Aspekt eines Einflusses einer Resektionsoperation betrachtet.

Zusammenfassend läßt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Lipoid-A-Antikörpertitern und der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn, ermittelt mit dem CDAI, und der antibiotischen Therapie erkennen. Auch Resektionsoperationen ließen keinen Schluß auf die Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe bei den Patienten mit Morbus Crohn zu.

Insgesamt muß die Frage nach dem Wert von Lipoid-A-Antikörpertitern zur Aktivitätsbeurteilung des Morbus Crohn nach den Ergebnissen dieser Studie verneint werden. Bei der Vorbereitung einer erneuten Prüfung dieser Frage wäre die Bestimmung der Lipoid-A-Antikörpertiterverläufe in zumindest vierzehntägigen Abständen unerlässlich.

4.4 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

4.4.1 Literaturübersicht über CEA

Die Anwendung immunologischer Techniken ermöglichte den Nachweis tumorassoziiierter Proteine, von denen erstmals Gold und Freedman 1965 das carcinoembryonale Antigen (CEA) als tumor- und organspezifisches Antigen beschrieben (201, 207).

A) Eigenschaften und Vorkommen

Das CEA ist ein Beta-Glycoprotein mit einem Molekulargewicht um 200 000 (481) und einem isoelektrischen Punkt um 4,8 (414). Es ist hitzestabil und enzyminaktiv (272) und soll einen hohen Anteil an Carboxyl- und Hydroxyl-Aminosäuren, nicht aber an basischen und schwefelhaltigen Aminosäuren enthalten (Übersicht bei 305).

CEA-haltige Organextrakte werden meist mittels Perchlorsäureextraktion gewonnen; mit verschiedenen Methoden gelingt dann die endgültige Reinigung (Übersicht bei 305).

Zahlreiche Autoren vermuten, das CEA sei normaler Bestandteil embryonaler Zellen entodermalen Ursprungs (144, 180, 227, 305). Jede Zelle besäße also die genetische Information zur Bildung der Antigendeterminante CEA, die jedoch durch Repression verlorengelht. Erst bei der Entdifferenzierung, z.B. während eines Kanzerisierungsprozesses, kann sie nach Derepression wieder angewandt werden. Durch die Strukturzerstörung bei infiltrativem Wachstum bekommt das Antigen Anschluß an die Blutbahn, wo es vorwiegend mit radioimmunologischen Methoden nachgewiesen wird (294, 295, 298, 487).

Die exakte Lokalisation des CEA - zellulär (414) oder als verstecktes Oberflächenantigen (97) - ist noch nicht geklärt. Immunfluoreszenztechnik (62) und Elektronenmikroskopie (203) erklärten es zum Bestandteil der Glycocalix maligner Schleimhautzellen. Es wurde jedoch auch in normaler Kolonschleimhaut, in normalem Serum, in Stuhl, in Mekonium, Speichel, Lungenendothel, Urin, etc. gefunden. Über vielfältige Kreuzreaktionen mit A-, B-, Le^a- und Le^b- Blutgruppensubstanzen sowie zahlreichen anderen Antigenen wird berichtet (Übersicht bei 305).

B) Klinische Bedeutung

Die hauptsächliche klinische Bedeutung des CEA liegt - der Name deutet es bereits an - in seinem Vorkommen in gastro-

intestinalen und nicht-gastrointestinalen Tumoren (123), vor allem im Adenocarcinom des Kolons (59, 60, 144, 222, 550). Jedoch auch in anderen entodermalen und nicht-entodermalen Geschwulsten (222, 320, 358) wie des Uterus, der Ovarien, der Prostata, der Lunge, der Nieren und Nebennieren (Übersicht bei 305) und vor allem des Pankreas und der Mamma (60) sowie deren Metastasen konnte das Antigen radioimmunologisch z.T. in Konzentrationen bis über 200 ng/g Gewebe nachgewiesen werden (266).

Diagnostisch verwertbar ist, daß die erkrankten Patienten z.T. erheblich höhere CEA-Serum- oder -Plasma-Spiegel aufweisen als Normalpersonen ($CEA < 2 - 2,5$ ng/ml) (320).

Bei Koloncarcinompatienten z.B. liegen die Werte in 70% über 2,5 ng/ml (bei 35% über 10 ng/ml) und bei Frauen mit Mammacarcinom in 50% über 2,5 ng/ml (227).

Erhöhte CEA-Serum- oder -Plasma-Spiegel findet man bei den verschiedensten Neoplasien wie auch bei Leukämien und Lymphomen gehäuft (227).

Der wichtigste klinische Anwendungsbereich der CEA-Bestimmung im Serum liegt in der Therapiekontrolle, besonders der postoperativen Nachsorge von Carcinompatienten. Nach totaler Tumoresektion kann innerhalb von 2 - 4 Wochen ein Abfall des CEA-Serumspiegels auf normale Werte bzw. Null festgestellt werden (59, 60, 308, 356, 358). Unvollständiges oder fehlendes Absinken signalisiert inkomplette Tumorentfernung. Ein Wiederanstieg bedeutet Rezidiv oder Metastasierung (59, 60, 308). Die Ausbreitung des Tumors und die Höhe des CEA-Serumspiegels korrelieren ebenfalls bis zu einem gewissen Grad positiv (127, 344).

Die CEA-Serumspiegelbestimmung darf keineswegs als Carcinom-screeningtest verstanden werden (468), da ca. die Hälfte aller Carcinomträger durchaus normale oder nur geringfügig erhöhte CEA-Werte aufweisen (222).

Insofern ist der CEA-Serumspiegel kein qualitatives Krebskriterium, sondern stets eine quantitative Zusatzinformation,

die nur in Zusammenhang mit bewährten diagnostischen Mitteln interpretiert werden darf.

So konnte in Zusammenhang mit radiologischen Kolonuntersuchungen eine Verbesserung der Dickdarmkrebs-Früherkennung von 65% bzw. 80% bis auf 90% erreicht werden (334). Da CEA-Serumspiegel über 20 ng/ml für Metastasierung sprechen (227), hat das CEA auch eine gewisse prognostische Aussagekraft. Aus bisher unbekannten Gründen neigen auch gesunde Raucher öfter (19%) zu einer CEA-Serumkonzentrationserhöhung als gesunde Nichtraucher (3%) (222).

Im Rahmen dieser Studie ist es von Bedeutung, daß Patienten einer Reihe nicht-maligner, meist chronisch-entzündlicher gastroenterologischer Erkrankungen erhöhte Konzentrationen von CEA im Serum aufweisen (144, 222, 320, 344, 358). Zu den wichtigsten gehören verschiedene Hepatitiden und Lebercirrhosen, Cholecystitis, Divertikulitis, gastrointestinale Polyphen, Pankreatitis (Übersicht bei 305) und vor allem Colitis ulcerosa (221, 308, 320, 358, 419) und Morbus Crohn (24, 60, 181, 222, 336, 357, 418, 419, 490, 501).

C) Krebs und Morbus Crohn

Über das Zusammentreffen von Krebs, speziell Kolon- und Rectumcarcinomen, und Morbus Crohn liegen unterschiedliche Angaben vor.

Nach den Erstbeschreibungen eines Koloncarcinoms bei einem Patienten mit Enteritis regionalis durch Warren und Sommers 1948 (519) und eines Dünndarmcarcinoms durch Ginzburg et al 1956 (198) in den jeweils erkrankten Darmabschnitten häufen sich Berichte über ein erhöhtes Entartungsrisiko bei Morbus Crohn (75, 174, 224, 253, 389, 401, 426, 502, 539; Übersicht bei 315). Eine Sammelstatistik in den USA und England (205, 454) ergab für die Colitis ulcerosa ein Krebsrisiko von 4%. Die Carcinome traten besonders häufig bei Manifestation der Erkrankung im Kindesalter, im Durchschnitt aber nach zehnjähriger Dauer auf und konnten z.T. an praecance-

rösen Veränderungen der Rectumschleimhaut früh erkannt werden. Medikamentöse Therapie senkte im Gegensatz zu früher Kolektomie das Carcinomrisiko nicht (Übersicht bei 158).

Da Colitis ulcerosa und Morbus Crohn pathogenetische Gemeinsamkeiten aufzuweisen scheinen, die immunologischen Besonderheiten der Patienten noch unklar sind, und die Carcinomhäufigkeit nach Penn bei Immundefekten ca. 10 000mal größer als in der Normalbevölkerung ist (383), muß bei Morbus Crohn ein Augenmerk auf eine mögliche maligne Entartung gerichtet werden.

Frank und Shorey berichteten über 26 Fälle von Dünndarmcarcinomen bei Morbus Crohn aus den Jahren 1956 - 1974 (179). Fielding et al beobachteten bei 295 Patienten während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 13,8 Jahren eine signifikante Häufung von Dünndarm- und Pankreastumoren (174).

Eine Prädisposition zur Entwicklung von Dünndarmkrebs (549) im entzündeten Gebiet (109, 179), aber auch von Dickdarm-, besonders Rectumcarcinom, wird angenommen (224, 401). Die histologische Differenzierung der Neoplasien ergab u.a. epitheliale Neoplasmen und Lymphome (502), ein Enteroblastom (129) und besonders eine Häufung multifokaler oder diffuser Carcinome (265, 376) bei Morbus Crohn. Die Carcinome traten zum größten Teil bei jüngeren Patienten (109, 502, 539) im Durchschnittsalter von 46 Jahren auf, während das Manifestationsalter von Dickdarmkrebsen sonst mit 61 Jahren angegeben wird (315). Vermehrt wird über eine Entartung von in situ belassenen, durch By-Pass-Operation ausgeschalteten Dünndarmschlingen berichtet, sogar bis zu 25 Jahren nach dem Eingriff (74, 129, 215, 216) und in chronischen colocutanen Fisteln (315), weswegen eine Resektion dem Bypass vorgezogen werden sollte (215, 315).

Bis 1973 wurden nach Dikman und Toker 30 Adenocarcinome des Dünndarms bei Morbus-Crohn-Patienten bekannt (129). Eine

Literaturübersicht bis 1974 beschreibt 31 Dünndarmcarcinome (504). Sammelstatistiken von Fahrländer bzw. Lightdale et al ergeben bis 1975 43 bzw. 37 Krebsfälle im granulomatös veränderten Dünndarm und 32 bzw. 30 im Dickdarm (159). Da von 1956 - 1967 elf, von 1968 - 1974 aber 20 Carcinome bei gleichzeitig bestehendem Morbus Crohn beschrieben wurden, diskutieren Valdes-Dapena et al - wegen der wachsenden Beliebtheit der Corticosteroide - die Möglichkeit einer Rolle der Steroide in der Carcinominduktion (504).

Unter 330 resezierten Ileum- bzw. Kolonsegmenten ergaben sich 9 Carcinome (Inzidenz 2,7%) (489). Atwell bzw. Perrett und Mitarbeiter geben eine Inzidenz von 4,8% bzw. 3,7% aus dem Auftreten von 3 bzw. 4 Neoplasmen unter 62 bzw. 82 Morbus-Crohn-Patienten an (17, 389). Wheedon und Shorter (539) führten eine Studie bei 449 Patienten durch und fanden 12 Carcinome bei einem Erkrankungsalter an Morbus Crohn vor dem 21. Lebensjahr. Die Carcinomhäufigkeit bei Morbus Crohn wurde bereits 20mal größer als in der Normalpopulation angegeben. Bei Frauen liegt die Inzidenz von Kolon- und Rectumcarcinomen bei Morbus Crohn nach Thompson 15mal höher als erwartet (490).

Ein langes Bestehen des Morbus Crohn wird öfter als kumulatives Risiko für eine Carcinomentwicklung angegeben (164, 253, 482, 489, 539) ebenso wie eine ausgedehnte Erkrankung (539).

Nach diesen Zahlen erscheint eine Koinzidenz von Morbus Crohn und Darmkrebs nicht mehr rein zufällig, wie manche Autoren meinen (164, 174, 253). Vielleicht besteht das gleiche Risiko wie bei Colitis ulcerosa (215, 482), nur daß bei Morbus Crohn eine längere Latenzzeit verstreicht (215). Die relative Seltenheit eines Carcinoms bei Morbus Crohn könnte auch durch die frühen Operationen bedingt sein, weswegen diese aber nicht prophylaktisch indiziert sind (159).

Fielding (174), Darke (109) und Wheedon (539), die zusammen das größte Patientengut unter diesem Gesichtspunkt studierten, geben zusammenfassend ein kleines, aber signifikant erhöhtes Risiko der malignen Entartung bei Morbus Crohn an.

D) CEA und Morbus Crohn

Bei Colitis ulcerosa wurden zwar CEA-Erhöhlungen bei ca. 10 - 15% der Patienten gefunden, jedoch ergab sich keine Korrelation zu Dauer, Sitz und Aktivität der Erkrankung oder der Art der Behandlung (130, 490, 541). Lamerz und Mitarbeiter empfehlen dagegen die Serum-CEA-Konzentrationsmessung als Aktivitätskontrolle der Colitis ulcerosa, da sie bei 14 Patienten eine positive Korrelation zur Krankheitsaktivität feststellen konnten (306). Bei Messungen bei Patienten mit "inflammatory bowel disease", also einem undifferenzierten Mischkollektiv aus Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, betrug der positive Prozentsatz der CEA-Konzentrationserhöhungen ca. 10% (357, 358, 552).

Booth und Mitarbeiter fanden bei 58 Patienten mit Morbus Crohn aus einem Patientenkollektiv von 490 Patienten mit gut- oder bösartigen Tumoren oder entzündlichen Darmerkrankungen bei 14% Erhöhungen der CEA-Werte, wobei eine Konzentration von 12,5 ng/ml als Normgrenze angesehen wurde. 50 Patienten lagen unter dieser, 8 Patienten zeigten CEA-Serumspiegel zwischen 12,5 - 55 ng/ml. Leider fehlt eine Interpretation der Befunde (60). Rule et al fanden unter 27 Patienten mit Morbus Crohn in 36,6% CEA-Serumkonzentrationswerte über bzw. gleich 2,5 ng/ml. Die Werte korrelierten positiv mit der Krankheitsaktivität (419). Dies konnte später anhand von 64 Patienten mit 42% CEA-Erhöhlungen bestätigt werden. Die Spiegel sanken mit dem Alter der Patienten, mit der Krankheitsdauer und nach totaler Kolektomie; sie waren erhöht bei ernsterem klinischen Bild und größerer Ausdehnung der Krankheit. Ein erhöhtes Krebsrisiko war nicht ersichtlich (418).

Die Untersuchungen von Knudsen und Siemsen ergaben nicht unbedingt parallele Verläufe von Krankheitsaktivität und CEA-Werten. 67% von 42 Patienten lagen höher bzw. gleich 2,5 ng/ml. Die Frage nach dem erhöhten Krebsrisiko wurde verneint (276). Zamchek und Moore bilden sich noch keine Meinung über die Aussagekraft der CEA-Serumspiegel bei Morbus Crohn (551). Eine zweite Untersuchung von Booth und Mitarbeitern bestätigt positive Korrelationen der Serum-CEA-Konzentrationserhöhungen mit der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn und der Krankheitsdauer, nicht aber der Ausdehnung der Erkrankung. Von 139 Patienten zeigten 22% Werte über 15 ng/ml. Als Krebsuchtest werden CEA-Messungen abgelehnt (61).

Die einzige Studie, die den CDAI als Aktivitätsäquivalent gebraucht und damit 47 Patienten über 1 - 20 Monate ausgewertet, stammt von Auer et al. Bei 24 Patienten lagen die CEA-Konzentrationen im Serum unter oder gleich 2,5 ng/ml, bei 23 darüber. Der CDAI wird als Aktivitätskontrolle bei Morbus Crohn empfohlen. Die Spiegel korrelieren positiv mit der Krankheitsaktivität. Die Zahl der Messungen ist jedoch nicht bekannt (19).

4.4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Aufgrund der Aussagekraft der CEA-Verläufe beim Adenocarcinom des Dickdarms und der gehäuften Serum-CEA-Konzentrationserhöhungen bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts erschien es interessant, die CEA-Serumkonzentrationen mit der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn zu vergleichen. In der Literatur sind nicht viele Untersuchungen zu diesem Thema zu finden. Schwierigkeiten bei der Interpretation ergeben sich auch durch die unterschiedliche Angabe eines Normalwertes der Serum-CEA-Konzentration, je nachdem, welche Methode gebraucht wurde.

Das geringe Patientengut und die im Durchschnitt zu niedrige Krankheitsdauer der Patienten in dieser Studie lassen nicht zu, den Aspekt der malignen Entartung bei Morbus Crohn miteinzubeziehen. Es sei nur erwähnt, daß eine bei Aufnahme in die Studie 61jährige Patientin eine Ovarialcarcinomanamnese aufwies. Die Tumorresektion lag bereits 9 Jahre vor der ersten Kontaktaufnahme, die Diagnose Morbus Crohn war damals noch nicht gestellt. Ein zweiter, 22jähriger Patient, dessen Beobachtungsdauer nur 6 Monate betrug, verstarb unter einem fulminanten, septisch erscheinendem Krankheitsbild. Erst postmortal konnte die Diagnose eines metastasierenden Magencarcinoms gestellt werden.

Dickdarpolypen wurden in je 6 Fällen radiologisch bzw. endoskopisch entdeckt. Die Histologie ergab immer gutartige Befunde. Präcanceröse Veränderungen der Darmschleimhaut wurden nie gefunden.

In der vorliegenden Studie wurden die CEA-Serumwerte bei 11 von 26 Patienten mit mehreren Messungen ständig im definierten Normbereich ($\text{CEA} \leq 3 \text{ ng/ml}$) gefunden.

Bezüglich der Krankheitsaktivität ließ sich kein einheitlicher Zug dieser Patientengruppe hervorheben. Jeweils 4 Patienten zeigten einen überwiegend leichten ($\text{CDAI} < 150$) bzw. schwereren Krankheitsverlauf ($\text{CDAI} > 150$) während der Studie. Bei 3 Patienten war er wechselnd.

5 Patienten hatten sich bereits vor Beginn der Studie einer Resektionsoperation unterzogen. Aus diesen Zahlen läßt sich somit nicht klären, ob eine Darmresektion eventuell einen senkenden Einfluß auf die CEA-Serumspiegel hatte.

Bei allen Patienten mit einer Ausnahme war der Morbus Crohn zu Beginn der Studie schon in ein chronisches Krankheitsstadium getreten, d.h. die Krankheitsdauer betrug bereits mehr als 6 Monate. Bei diesen Patienten konnte während der Studie kein Ansteigen der CEA-Serumkonzentrationen festgestellt werden.

Bei allen Patienten waren sowohl Dünn- als auch Dickdarm entzündlich verändert.

2 Patienten rauchten.

Es konnten somit insgesamt keine augenfälligen Hinweise entdeckt werden, warum diese 11 Patienten mit Morbus Crohn zum Zeitpunkt der Messungen im Gegensatz zu 15 anderen Patienten ständig CEA-Konzentrationen im Normbereich aufwiesen.

15 von 26 Patienten mit mehreren Serum-CEA-Konzentrationsmessungen zeigten mindestens einmal erhöhte Werte.

10 Patienten aus dieser Gruppe weisen Verlaufskurven auf, bei denen aus Krankheitsaktivität und CEA-Serumwerten kein Zusammenhang ersichtlich ist. In diese Gruppe fallen auch Patienten, deren CDAI-Werte aufgrund der erwähnten Begleiterkrankungen bzw. Eingriffe nicht schlüssig beurteilt werden können.

Nur bei 5 Patienten (1 Patient bereits operiert, 1 Patient Raucher) ist die Aussage berechtigt, daß die beiden Parameter gleichsinnig während der Studie verliefen.

Von den 15 Patienten mit erhöhten Serum-CEA-Konzentrationen waren lediglich 3 vor Beginn der Studie operiert.

Bei 14 Patienten wurde der Krankheitsverlauf bereits als chronisch anerkannt.

Bei 2 Patienten waren die entzündlichen Veränderungen auf den Dickdarm beschränkt, bei 13 Patienten waren Dünn- und Dickdarm befallen.

4 Patienten waren Raucher.

Weder Lokalisation noch Dauer der Crohnschen Erkrankung lassen somit Schlüsse - besonders im Vergleich mit den Patienten mit stets normalen CEA-Serumkonzentrationen - auf einen Einfluß auf die CEA-Werte zu.

Nur eine einzige Patientin wurde im Verlauf der Studie operiert. Da die Patientin jedoch postoperativ verstarb, ist auch hier die Frage nach einer Senkung des CEA-Serumspiegels durch Resektion der erkrankten Darmabschnitte nicht zu beantworten.

Sowohl die Patienten mit erhöhten CEA-Serumwerten als auch diejenigen mit Werten, die stets im Normbereich lagen, sind in ihrer Zusammensetzung bezüglich Krankheitsaktivität, -dauer, -lokalisation sowie vorherigen Operationen außerordentlich heterogen. Selbst die 5 Patienten mit gleichsinnigem Verlauf von CDAI und CEA-Serumkonzentrationen weisen als einziges gemeinsames Kriterium einen chronischen Krankheitsverlauf auf. Die Zahl erscheint jedoch zu klein, um definitive Schlüsse auf besondere Merkmale dieser Patientengruppe zu ziehen. Im gleichen Sinne soll auch jenen Ergebnissen des exakten Testes nach Fisher keine Bedeutung beigemessen werden, die in wenigen Fällen einen signifikanten Zusammenhang zwischen CDAI und CEA-Serumwerten ergaben.

Es ließ sich in dieser Studie somit nicht klären, warum ein Teil von Patienten mit Morbus Crohn zumindest einmal erhöhte CEA-Serumkonzentrationen aufweist, während diese bei einem etwa gleich großen Teil ständig im Normbereich zu liegen scheinen. Bei 5 von 26 Patienten läßt sich ein deutlicher Zusammenhang der beiden Parameter CDAI und CEA-Serumkonzentrationen vermuten.

Es erscheint empfehlenswert, die Studie bei den Patienten mit erhöhten CEA-Werten fortzusetzen, um der Frage nach dem Entartungsrisiko bei Morbus Crohn sowie dem CEA-Konzentrations-senkenden Effekt eventuell notwendig werdender Resektionsoperationen näher zu kommen.

Einen Beitrag zur Diagnose bzw. Beurteilung der Prognose des Morbus Crohn vermag die CEA-Serumkonzentrationsmessung nach den Ergebnissen dieser Studie nicht zu leisten.

5. Zusammenfassung

29 Patienten mit Morbus Crohn wurden über einen Zeitraum von mindestens einem und höchstens 48 Monaten beobachtet und dabei im Durchschnitt achtmal untersucht.

Der jeweilige Krankheitszustand wurde mit dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) der National Cooperative Crohn's Disease Study beschrieben.

Lipoid-A-Antikörpertiter wurden mit der Fragestellung bestimmt, eine allfällige ursächliche Wirkung von Endotoxinen im Krankheitsgeschehen abzuklären. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen muß der Wert von Lipoid-A-Antikörpertiterbestimmungen zur Aktivitätsbeurteilung des Morbus Crohn verneint werden.

CEA-Serumspiegel wurden untersucht, um deren Wertigkeit als Laborparameter zur Überprüfung der Aktivität des Krankheitsverlaufes aufzuzeigen. Ein verwertbarer Zusammenhang zwischen CEA-Serumkonzentrationen und Krankheitsaktivität ließ sich in dieser Studie nicht ermitteln.

Schließlich wird über die Ergebnisse einer Langzeittherapie mit Ampicillin und Corticosteroiden berichtet. 22 Patienten wurden mit einer solchen Kombination behandelt, 6 Patienten erhielten ausschließlich Ampicillin. Im Vergleich zu anderen geläufigen Behandlungsverfahren (Literaturmitteilungen) waren bei diesem Patientengut die Remissionen im Durchschnitt länger, und es wurden weniger Rezidive beobachtet.

Nicht vorbehandelte, nicht operierte Patienten mit kurzer symptomatischer Krankheitsdauer sprachen am besten auf die antibiotische Behandlung an. Nicht einheitlich bzw. nicht eindeutig beurteilbar waren die Krankheitsverläufe bei bereits operierten, bei medikamentös vorbehandelten Patienten, bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf und bei Patienten mit Lokalisation der Erkrankung sowohl im Dünn- als auch im Dickdarm. 4 Rezidive wurden bei 3 Patienten beobachtet.

1 Patient mußte im Verlauf der Studie operativ behandelt werden. Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie zwangen, wurden nicht beobachtet.

6. English Summary

29 patients with Crohn's Disease were observed between one and 48 months. They were examined approximately eight times during this period.

At each examination the progress of Crohn's Disease was correlated to the Crohn's Disease Activity Index of the National Cooperative Crohn's Disease Study.

Lipid-A-antibody-titers were measured for the purpose of determining the causative role of endotoxins in the process. According to the results of our tests the value of lipid-A-antibody-titer measurements for the evaluation of Crohn's Disease activity can not be confirmed.

CEA-serum-levels were measured to determine their value as a parameter during the development of the disease. A meaningful correspondance between CEA-serum-levels and the progress of the disease could not be determined by this study.

Finally the results of a long-term therapy with Ampicillin and corticosteroids are described. 22 patients were treated with this combination therapy, 6 patients received only Ampicillin. In comparison to other commonly used treatments (see literature) the remissions of the disease were longer on average. Also, fewer relapses were observed.

Non-treated, non-operated patients with only a short exacerbation of the disease responded best to this antibiotic therapy. Patients who had been operated before or had been previously treated with other medication, patients with chronic progress and patients with disease in small and large bowels showed either a non-confirm or a not to be estimated course.

3 patients suffered 4 relapses. 1 patient had to be operated during the study. No side effects were noted which would have led to interrupting the therapy.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Aas J., Huizenga K.A., Newcomer A.D.: Inflammatory bowel disease: lymphocytic response to nonspecific stimulation in vitro
Scand.J.Gastroent. 7, 299 (1972)
- 2) Abercrombie J.: Pathological and practical researches on diseases of the stomach, the intestinal canal, the liver and other viscera of the abdomen
Waugh and Innes, Edinburgh, 1828
- 3) Acred P., Brown D.M., Turner D.H., Wilson M.J.: Pharmacology and chemotherapy of ampicillin - a new broad-spectrum penicillin
Brit.J.Pharmacol. 18, 356 (1962)
- 4) Aguirre G.: Keratoconjunctivitis sicca caused by sulfadiazine
J.Amer.Vet.Med.Ass. 162, 8, 30 (1973)
- 5) Allan R., Cooke W.T.: Evaluation of Metronidazole in the management of Crohn's disease
Gastroent. 72, 1024 (1977)
- 6) Aluwihare A.P.R.: Electron microscopy in Crohn's disease
Gut 12, 509 (1971)
- 7) Aluwihare A.P.R.: The electron microscope and Crohn's disease
Clin.Gastroent. 1, 279 (1972)
- 8) Andersson J., Melchers F., Galanos C., Lüderitz O.: The mitogenic effect of lipopolysaccharide on bone marrow-derived mouse lymphocytes
J.Exp.Med. 137, 943 (1973)
- 9) Anthonisen P., Bárány F., Folkenborg O., Holtz A., Jarnum S., Kristensen M., Riis P., Walan A., Worning H.: The clinical effect of salazosulfapyridine (Salazopyrin) in Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 9, 549 (1974)

- 10) Armerding D., Katz D.H.: Activation of T and B lymphocytes in vitro. I. Regulatory influence of bacterial lipopolysaccharide (LPS) on specific T-cell helper function
J. Exp. Med. 139, 24 (1974)
- 11) Aronson M.D., Phillipps C.A., Beeken W.L.: Isolation of viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's Disease and other intestinal disorders (Abstr.)
Gastroent. 66, 661 (1974)
- 12) Arvantitakis C., Manier J.W.: Crohn's disease: A clinical study of 75 patients
Amer. J. Gastroent. 59, 532 (1973)
- 13) Asherson G.L., Holborow E.J.: Autoantibody production in rabbits. VII. Autoantibodies to gut produced by the injection of bacteria
Immunology 10, 161 (1966)
- 14) Asquith P., Kraft S.C., Rothberg R.M.: In vitro lymphocyte response to nonspecific mitogens in inflammatory bowel disease (Abstr.)
Gut 13, 320 (1972)
- 15) Asquith P., Mackintosh P., Stokes P.L., Holmes G.K.T., Cooke W.T.: Histocompatibility antigens in patients with inflammatory bowel disease
Lancet 1, 113 (1974)
- 16) Asquith P., Thompson R.A., Cooke W.T.: Quantitation of serum secretory IgA in gastrointestinal disease
Clin. Res. 19, 562 (1971)
- 17) Atwell J.D., Duthie H.L., Goligher J.C.: The outcome of Crohn's disease
Brit. J. Surg. 52, 966 (1965)
- 18) Auer I.O., Buschmann Ch., Ziemer E.: Immune status in Crohn's disease. 2. Originally unimpaired primary cell mediated immunity in vitro
Gut 19, 618 (1978)

- 19) Auer I.O., Schmid L., Ziemer E., Sommer H., Epping J.:
Die klinische Wertigkeit der Plasma-CEA-Konzentrationen zur Aktivitätskontrolle chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
in: Tumorentogene in der Gastroenterologie; 31. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Verhandlungsband 11, 109 (1976);
F.-G.-Lehmann, Karl-Demeter-Verlag
- 20) Auhagen E., Gloxhuber Ch., Hecht G., Knott Th., Otten H., Rauenbusch E., Risse K.H., Schmid J., Scholtan W., Walter A.M.: Ampicillin-Binotal^R, ein Breitspektrum-Penicillin
Arzneimittel-Forschung 12, 791 (1962)
- 21) Auhagen E., Walter A.M.: Halbsynthetische Penicilline.
Eine Übersicht
Arzneimittel-Forschung 12, 733 (1962)
- 22) Baklien K., Brandtzaeg P.: Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon
Clin.Exp.Immunol. 22, 197 (1975)
- 23) Baklien K., Brandtzaeg P.: Immunohistochemical characterization of local immunoglobulin formation in Crohn's disease of the colon
Scand.J.Gastroent. 11, 447 (1976)
- 24) Band P., Hyde H., Feldstein M., McPherson T., Patwardhan V.: Carcinoembryonic antigen (CEA): A comparison of the FARR and Z-gel methods for CEA detection in benign and malignant diseases
Euro.J.Cancer 9, 597 (1973)
- 25) Bárány F.R.: Salazosulphapyridine in the treatment of Crohn's disease
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica 172 (1976)
- 26) Bárány F.: Medical management
in: Regional Enteritis, Scandia Internat. Symposion, Stockholm, 155 (1971)

- 27) Barga J.A.: Nonsurgical management of regional enteritis
J.Amer.Med.Ass. 165, 2045 (1957)
- 28) Barga J.A.: Regional enteritis: An evaluation of the present day therapeutic management
Ann.Intern.Med. 47, 875 (1957)
- 29) Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E., Jones F.A.: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis
Lancet 1, 1094 (1962)
- 30) Basu M.K., Thompson R.A., Asquith P., Cooke W.T.: Oral manifestations in Crohn's disease
Gut 16, 249 (1975)
- 31) Bauer K., Dillenburg R., König.H.-B., Knott Th., Meiser W., Offe H.A., Schmid J., Schwartz J., Timmler H.: Konstitution und antibakterielle Wirkung bei halbsynthetischen Phenoxyalkylpenicillinen und verwandten Verbindungen
Arzneimittel-Forschung 12, 736 (1962)
- 32) Bauer K.H., Förster D., Hoff D., Weuta H.: Harn-Recovery nach Einnahme von Ampicillin-Tabletten zusammen mit einem Standardfrühstück im Vergleich zur Verabreichung an nüchterne Patienten
Pharm.Ind. 38, 1153 (1976)
- 33) Bayer: Binotal^R. Breitspektrum-Penicillin.
Firmenprospekt
- 34) Bayer: Uro-Binotal^R. Bei akuten Harnwegsinfektionen.
Firmenprospekt
- 35) Beeken W.L., Busch H.J., Sylwester D.L.: Intestinal protein loss in Crohn's disease
Gastroent. 62, 207 (1972)
- 36) Beeken W.L., Kanich R.E.: Microbial flora of the upper small bowel in Crohn's disease
Gastroent. 65, 390 (1973)

- 37) Beeken W.L., Mitchell D.N., Cave D.R.: Evidence for a transmissible agent in Crohn's disease
Clin.Gastroent. 5, 289 (1976)
- 38) Beckmann H.: Exantheme unter der Behandlung mit Ampicillin
MMW 113, 1423 (1971)
- 39) Belohlavek D., Koch H., Mörl M.: Entzündliche Erkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Frühdiagnose und Behandlung
Fortschr.Med. 94, 358 (1976)
- 40) Bendixen G.: Cellular hypersensitivity components of intestinal mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease
Gut 10, 631 (1969)
- 41) Bendixen G.: Specific inhibition of the in vitro migration of leukocytes in ulcerative colitis and Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 2, 247 (1967)
- 42) Bendixen G., Goltermann N., Jarnum S.: Immunglobulin and albumin turnover in ulcerative colitis
Scand.J.Gastroent. 5, 433 (1970)
- 43) Bendixen G., Jarnum S., Söltoft J., Westergaard H., Weeke B., Yssing M.: IgG and albumin turnover in Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 3, 481 (1968)
- 44) Bergman L., Johansson S.G.O., Krause U.: The immunoglobulin concentrations in serum and bowel secretions in patients with Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 8, 401 (1973)
- 45) Bergman L., Krause U.: Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin, after radical resection for Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 11, 651 (1976)

- 46) Best W.R., Becketl J.M., Singleton J.W., Kern F.:
Development of a Crohn's disease activity index.
National Cooperative Crohn's Disease Study
Gastroent. 70, 439 (1976)
- 47) Bicks R.O.: Azathioprine therapy of inflammatory
bowel disease
Presented to the American Gastroenterological
Association, Bal Harbour, Florida, May 1971
- 48) Bicks R.O.: Combined Azathioprine-prednisone
therapy of inoperable or recurrent Crohn's disease
Gastroent. 64, 699 (1973)
- 49) Binder H.J., Spiro H.M., Thayer W.R.: Delayed
hypersensitivity in regional enteritis and
ulcerative colitis
Amer.J.Dig.Dis. 11, 572 (1966)
- 50) Bird A.G., Britton S.: No evidence for decreased
lymphocyte reactivity in Crohn's disease
Gastroent. 67, 926 (1974)
- 51) Bjernulf A., Johansson S.G.O., Parrow A.: Immuno-
globulin studies in gastrointestinal dysfunction
with special reference to IgA deficiency
Acta Med.Scand. 190, 71 (1971)
- 52) Bläker F.: Immunpathologie der Colitis ulcerosa
und der Colitis granulomatosa (Morbus Crohn)
Leber Magen Darm 5, 167 (1975)
- 53) Blichfeldt P., Blomhoff J.P., Myhre E., Gjone E.:
Metronidazole in Crohn's disease
Scand.J.Gastroent. 13, 123 (1978)
- 54) Boivin A., Mesrobian L.: Lipide A - Précipitation
d'hydrolyse acide des endotoxines
Comput.R.Séances Soc.Biol.Filiales 114, 307 (1933)

- 55) Bolton P.M., Heatley R.V., Owen E., Williams W.L.,
Hughes L.E.: Aetiology of Crohn's disease
Lancet 2, 951 (1974)
- 56) Bolton P.M., James S.L., Newcombe R.G., Whitehead K.H.,
Hughes L.E.: The immune competence of patients with
inflammatory bowel disease
Gut 15, 213 (1974)
- 57) Bolton P.M., Owen E., Heatley R.V., Jones Williams W.,
Hughes L.E.: Negative findings in laboratory animals
for a transmissible agents in Crohn's disease
Lancet 2, 1122 (1973)
- 58) Bookman M.A., Helms R.A., Bull D.M.: Isolated human
intestinal mucosal lymphoid cells: Ulcerations in
inflammatory bowel disease (IBD) (Abstr.)
Gastroent. 72, 1155 (1977)
- 59) Booth S.N., King J., Leonard J., Dykes P.W.: Serum
CEA in normal individuals and in clinical disorders
Ann.Immunol. (Inst.Pasteur) 124, 631 (1973)
- 60) Booth S.N., King J., Leonard J.C., Dykes P.W.:
Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders
Gut 14, 794 (1973)
- 61) Booth S.N., King J.P.G., Leonard J.C., Dykes P.W.:
The significance of elevation of serum carcinoembryonic
antigen (CEA) levels in inflammatory diseases of the
intestine
Scand.J.Gastroent. 9, 651 (1974)
- 62) Bordes M., Michiels R., Martin F.: Detection by
immunofluorescence of carcinoembryonic antigen in
colonic carcinoma, other malignant or benign tumours
and non-cancerous tissues
Digestion 9, 106 (1973)
- 63) Bowen G.E., Kirsner J.B.: Positive epinephrine skin
test for "circulating endotoxin" in inflammatory
bowel disease of the intestine
Am.J.Clin.Path. 44, 642 (1965)

- 64) Brandtzaeg P., Baklien K.: Immunohistochemical studies of the formation and epithelial transport of immunoglobulins in normal and diseased human intestinal mucosa
Scand.J.Gastroent. 11, 1 (1976)
- 65) Brandtzaeg P., Baklien K., Pausa O., Hoel P.S.: Immunohistochemical characterization of local immunoglobulin formation in ulcerative colitis
Gastroent. 66, 1123 (1974)
- 66) Brill C.B., Klein S.F., Kark A.E.: Regional enteritis and enterocolitis: A study of 74 patients over 15 years
Ann.Surg. 170, 766 (1969)
- 67) Britton S., Eklund A.E., Bird A.G.: Appearance of killer (K) cells in the mesenteric lymph nodes in Crohn's disease
Gastroent. 75, 218 (1978)
- 68) Broberger O.: Immunologic studies in ulcerative colitis
Gastroent. 47, 229 (1964)
- 69) Broberger O., Perlmann P.: Autoantibodies in human ulcerative colitis
J.Exp.Med. 110, 657 (1959)
- 70) Broberger O., Perlmann P.: Demonstration of an epithelial antigen in colon by means of fluorescent antibodies from children with ulcerative colitis
J.Exp.Med. 115, 13 (1962)
- 71) Brooke B.N., Cave D.R., King D.W.: Place of Azathioprine for Crohn's disease
Lancet 1, 1041 (1976)
- 72) Brooke B.N., Hoffmann D.C., Swarbrick B.T.: Azathioprine for Crohn's disease
Lancet 2, 612 (1969)

- 73) Brooke B.N., Javett S.L., Davidson O.W.: Further experience with azathioprine for Crohn's disease
Lancet 2, 1050 (1970)
- 74) Brown C.H., Achkar E.: Azathioprine therapy for inflammatory bowel disease.
A preliminary report
Am.J.Gastroent. 54, 363 (1970)
- 75) Brown N., Weinstein V.A., Janowitz H.D.: Carcinoma of the ileum 25 years after bypass for regional enteritis: a case report
Mt.Sinai J.Med.N.Y. 37, 675 (1970)
- 76) Brown S.M., Taub R.N., Present D.H., Janowitz H.D.: Short-term lymphocyte cultures in regional enteritis
Lancet 1, 1112 (1970)
- 77) Brown W.R., Borthistle B.K., Chen S.T.: IgE and IgE-containing cells in human gastrointestinal fluid and tissues
Clin.Exp.Immunol. 20, 227 (1975)
- 78) Brown W.R., Lee E.M.: Radioimmunological measurements of bacterial antibodies. II.Human serum antibodies reactive with *Bacteroides fragilis* and *Enterococcus* in gastrointestinal and immunologic disorders
Gastroent. 66, 1145 (1974)
- 79) Brumfitt W., Percival A., Carter M.J.: Treatment of urinary-tract infections with ampicillin
Lancet 1, 130 (1962)
- 80) Bucknall R.C., Jones J.V., Peacock D.B.: The immune response to ϕ X 174 in man.II.Primary and secondary antibody production in patients with Crohn's disease
Amer.J.Dig.Dis. 20, 430 (1975)
- 81) Büxenstein B.: Die Eronchitisbehandlung in der Allgemeinpraxis
Therapiewoche 26, 5, 690 (1976)

- 82) Bull D.M., Ignaczak T.F.: Enterobacterial common antigen-induced lymphocyte reactivity in inflammatory bowel disease
Gastroent. 64, 43 (1973)
- 83) Bull D.M., Thomasi T.B.: Deficiency of IgA in intestinal disease
Gastroent. 54, 313 (1968)
- 84) Bunn P.A.: Antimicrobial antigens and chemotherapy
Amer.Soc.Microbiol. 4, 739 (1962)
- 85) Burnham W.R., Lennard-Jones J.E., Stanford J.L., Bird R.G.: Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease
Lancet 1, 693 (1978)
- 86) Burton A.J., Carter H.E.: Purification and characterization of the lipid A component of lipopolysaccharides from *Escherichia coli*
Biochemistry 3, 411 (1964)
- 87) Campbell A.C., Skinner J.M., Hersey D.: Immunosuppression in the treatment of inflammatory bowel disease
Clin.Exp.Immunol. 16, 521 (1974)
- 88) Cave D.R.: Experimental animal transmission studies in inflammatory bowel disease
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 91 (1976)
- 89) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Experimental animal studies of the etiology and pathogenesis of Crohn's disease
Gastroent. 69, 618 (1975)
- 90) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Induction of granulomas in mice by Crohn's disease tissue
Gastroent. 75, 632 (1978)
- 91) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Observations on the transmissibility of Crohn's disease and ulcerative colitis (Abstr.)
Gut 16, 401 (1975)

- 92) Cave D.R., Mitchell D.N., Kane St., Brooke B.N.:
Further animal evidence of a transmissible agent
in Crohn's disease
Lancet 2, 1120 (1973)
- 93) Chalmers A.H., Knight P.R., Atkinson M.R.:
Azathioprine - a new immunosuppressive substance
Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci. 45, 681 (1967)
- 94) Chess S.: Regional enteritis
Surg.etc. 91343, *Handbuch der inneren Medizin*,
Band 3, 2.Teil, 1950
- 95) Claman H.N., Merrill D.A., Peakman D., Robinson A.:
Isolated severe gamma A deficiency: Immunoglobulin
levels, clinical disorders and chromosome studies
J.Lab.Clin.Med. 75, 307 (1970)
- 96) Cochrane P., Alkins P., Ehsanulla S.: Agranulo-
cytosis associated with sulphasalazine therapy
Postgrad.Med.J. 49, 669 (1973)
- 97) Collins J.J., Black P.H.: Specificity of the car-
cinoembryonic antigen (CEA)
New.Eng.J.Med. 285, 175 (1971)
- 98) Collins J.R.: Adverse reactions to salicylazosul-
fapyridine (Azulfidine) in the treatment of
ulcerative colitis
South.Med.J. 61, 354 (1968)
- 99) Combe C., Saunders W.: A singular case of stricture
and thickening of the ileum
Med.Trans.Coll.Physic.Lond. 4, 16 (1813)
- 100) Cooke E.M.: Faecal flora of patients with ulcerative
colitis during treatment with salicyazosulfapyridine
Gut 10, 565 (1969)
- 101) Cooke E.M., Filipe M.J., Dawson J.M.P.: The production
of colonic auto-antibodies in rabbits by immunization
with *Escherichia coli*
J.Path.Bact. 96, 125 (1968)

- 102) Cooke W.T.: Survey of results of treatment of Crohn's disease
in: Clinics in gastroenterology, Saunders Company Ltd., Vol. 1, No 2, 1972
- 103) Cooke W.T., Fielding J.F.: Corticosteroid or corticotropin therapy in Crohn's disease (regional enteritis)
Gut 11, 921 (1970)
- 104) Cottier H.: Colitis regionalis und Crohnsche Krankheit
Helv.Med.Acta 20, 490 (1953) ..
- 105) Crohn B.B.: Granulomatous diseases of the small and large bowel
Gastroent. 52, 767 (1967)
- 106) Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D.: Regional enteritis. A pathological and clinical entity
J.Amer.Med.Ass. 99, 1323 (1932)
- 107) Crohn B.B.: Yarnis H.: Regional enteritis
Grune and Stratton, New York, 1960
- 108) Dalziel T.K.: Chronic intestinal enteritis
Brit.Med.J. 2, 1068 (1913)
- 109) Darke S.G.: Crohn's disease and intestinal cancer
Brit.Med.J. 4, 422 (1973)
- 110) Das K.M.: Salicylazosulfapyridine in clinical practice
Gastroent. 66, 326 (1974)
- 111) Das K.M.: Sulphasalazine metabolism in patients with Crohn's disease
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 161 (1976)
- 112) Das K.M., Dubin R.: Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine
Clin.Pharmacokinet. 1, 406 (1976)

- 113) Das K.M., Eastwood M.A.: Acetylation polymorphism of sulphapyridine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease
Clin.Pharmacol.Ther. 18, 514 (1975)
- 114) Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P.A., Sircus W.: Adverse reactions during salicylazosulphapyridine therapy and the reaction with drug metabolism and acetylator phenotype
New.Engl.J.Med. 289, 491 (1973)
- 115) Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P.A., Sircus W.: Metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis. I.The relationship between metabolites and response to patients in in-patients.II.The relationship between metabolites and the progress of the disease studied in out-patients
Gut 14, 631 (1973)
- 116) Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P.A., Sircus W.: The role of the colon in the metabolism of salicylazosulphapyridine
Scand.J.Gastroent. 9, 137 (1974)
- 117) Das K.M., Sternlieb I.: Sulfasalazine in inflammatory bowel disease
Amer.J.Dig.Dis. 29,971 (1975)
- 118) Davis P., Lyanga J., Thomson A.B.R.: Impaired lymphocyte function in patients with inflammatory bowel disease (Abstr.)
Gastroent. 72, 1044 (1977)
- 119) Davis P., Thomson A.B.R.: Assessment of sacro-ileitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD) (Abstr.)
Gastroent. 72, 1045 (1977)
- 120) De Dombal F.T.: Prognostic value of estimating serum proteins in cases of ulcerative colitis in remission
Gut 10, 491 (1969)

- 121) De Dombal F.T., Burch P.R., Watkinson G.:
Aetiology of ulcerative colitis
Gut 10, 270 (1969)
- 122) Dekker-Saeys B.J., Meuwissen S.G.M., van den
Berg-Loonen E.M., Tytgat G.N.J.: The spectrum
of ankylosing spondylitis in patients with
inflammatory bowel disease - clinical and
genetic studies
Gastroent. 72, 1047 (1977)
- 123) Denk R., Tappeiner G., Eckerstorfer R., Holzner J.H.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal
and extragastrointestinal tumors and its relationship
to tumor-cell differentiation
Int.J.Cancer 10, 262 (1972)
- 124) Deodhar S.D., Michener W.M., Farmer R.G.: A study
of the immunological aspects of chronic ulcerative
and transmural colitis
Amer.J.Clin.Path. 51, 591 (1969)
- 125) Der Arzneimittelbrief: Die konservative Behandlung
des Morbus Crohn
Heft 10, 73 (1976)
- 126) Deutsches Ärzteblatt: Immunstörungen bei Morbus Crohn
Heft 35, 1977
- 127) Dhar P., Moore T., Zamchek N., Kupchik H.Z.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer
J.Amer.Med.Ass. 221, 31 (1972)
- 128) Dick A.P., Grayson M.J., Carpenter R.G., Petrie A.:
Controlled trial of sulphasalazine in the treatment
of ulcerative colitis
Gut 5, 437 (1964)
- 129) Dikman St.H., Toker C.: Enteroblastoma complicating
regional enteritis
Gastroent. 65, 462 (1973)
- 130) Dilawari J.B., Lennara-Jones J.E., Mackay A.M., Ritchie
J.K., Sturzaker H.G.: Estimation of carcinoembryonic
antigen in ulcerative colitis with special reference
to malignant change
Gut 16, 255 (1975)

- 131) Dissanayake A.S., Truelove S.C.: A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin)
Gut 14, 923 (1973)
- 132) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy, 7.Auflage, 700 (1968)
- 133) Doe W.F., Booth C.C., Brown D.L.: Evidence for complement binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease and ulcerative colitis
Lancet 1, 402 (1973)
- 134) Dölle W.: Langzeitbehandlung bei gastrointestinalen Erkrankungen
Therapiewoche 25, 4798 (1975)
- 135) Donnelly B.J., Delaney P.V., Healy T.M.: Evidence for a transmissible factor in Crohn's disease
Gut 18, 360 (1977)
- 136) Dopp A.C., Goldstein A.L., Mutchnick M.G.: Thymosin effect on "active" T-lymphocytes in Crohn's disease (Abstr.)
Gastroent. 72, 1051 (1977)
- 137) Doyle F.P., Nayler J.H.C., Smith H.:
British Patent Specification No 873049, 1961
- 138) Drucker W.R., Jeejeebhoy K.N.: Azathioprine: an adjunct to surgical therapy of granulomatous enteritis
Ann.Surg. 172, 618 (1970)
- 139) Drug Ther. Bull: Topical corticosteroids in ulcerative colitis
Drug Ther.Bull 13, 5 (1975)
- 140) Dvorak A.M., Dickersin G.R., Osage J.E., Monahan R.A.: Absence of virus structures in Crohn's disease tissues studied by electron microscopy. Letter to the editor
Lancet 1, 94 (1978)
- 141) Dyer H.H.: Medical management of Crohn's disease in: Clinics in Gastroenterology, Saunders Ltd.
1, 449 (1972)

- 142) Dyer N.H.: Corticosteroids and azathioprine in Crohn's disease
in: Management of Crohn's disease, Excerpta medica, 196 (1976)
- 143) Dykes P.W.: Delayed hypersensitivity to a faecal antigen in patients with Crohn's disease (Abstr.)
Advanced Abstracts of Proceedings of the IVth World Congress of Gastroenterology, Danish Gastroenterological Association, 386 (1976)
- 144) Dyker P.W., King J.: Progress report: Carcinoembryonic antigen (CEA)
Gut 13, 1000 (1972)
- 145) Eckert P., Eichen R., Schassan H.H.: Antibiotika-Therapie der Peritonitis im Rahmen des septischen Schocks
Der Chirurg 47, 318 (1976)
- 146) Eckhardt R., Heinisch M., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Cellular immune reaction against Common Antigen, small intestine and colon antigen in patients with Crohn's disease, ulcerative colitis and cirrhosis of the liver
Scand.J.Gastroent. 11, 49 (1976)
- 147) Eckhardt R., Heinisch M., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Zelluläre Immunreaktionen gegenüber Common Antigen und humanen Dünn- bzw. Dickdarmantigenen bei Patienten mit Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa und Leberzirrhose
Z.Gastroenterol. 13, 413 (1975)
- 148) Eckhardt R., Hopf U., Hütteroth T.H., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Nachweis von hepatozellulär fixiertem Immunglobulin G, A und der dritten Komplementkomponente (C3) sowie zirkulierenden Immunkomplexen bei Patienten mit Morbus Crohn
Z.Gastroenterol. 16, 739 (1978)
- 149) Eckhardt R., Krieg H., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Morbus Crohn nach operativer bzw. unter immunsuppressiver Therapie
Verh.deut.Ges.Inn.Med. 368, 82, 924 (1976)

- 150) Editorial: Aspirin, prostaglandins and the gut
Lancet 2, 961 (1975)
- 151) Editorial: Sulphasalazine for Crohn's disease?
Brit.Med.J. 1, 297 (1975)
- 152) Edwards H.: Crohn's disease
J.Roy.Coll.Surg.Edinburgh 9, 115 (1964)
- 153) Eggert R.C., Wilson J.D., Good R.A.: Agammaglobulinemia and regional enteritis
Ann.Intern.Med. 71, 581 (1969)
- 154) Elin R.J., Sheldon M.W.: Biology of Endotoxin
Ann.Rev.Med. 27, 127 (1976)
- 155) Engel A., Larsson T.: Regional enteritis
(Crohn's disease)
Skandia International Symposia, Stockholm 1971
- 156) Evans D.A.P.: Human acetylation polymorphism
Lab.Clin.Med. 63, 394 (1964)
- 157) Ewe K., Holtermüller K.H., Baas U., Eckhardt V., Krieg H., Kutzner J., Schäfer A.: Rezidivprophylaxe nach Darmresektionen wegen Morbus Crohn durch Salazosulfapyridin (Azulfidine^R). Eine Doppelblindstudie
Vortrag 82. Tagung der Dtsch.Ges.f.Innere Medizin, Wiesbaden 1976
- 158) Fahrländer H.: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn. Gemeinsames und Unterschiede
Med.Klinik 70, 1583 (1975)
- 159) Fahrländer H.: Sind chronisch-entzündliche Darmkrankheiten Präkanzerosen?
Leber Magen Darm 5, 272 (1975)
- 160) Fahrländer H., Huber F.: Tierexperimentelle Untersuchungen über allergische Entzündungen im Dünndarm
Gastroenterologica (basel) 97, 156 (1962)

- 161) Fahrländer H., Huber F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur allergischen Spätreaktion im Dünndarm
Gastroenterologica (Basel) 97, 345 (1962)
- 162) Falchuk K.R., Isselbacher K.J.: Circulating antibodies to bovine albumin in ulcerative colitis and Crohn's disease. Characterization of the antibody response
Gastroent. 70, 5 (1976)
- 163) Farack U.M., Henneberger J., Ewe K.: Laboratory parameters as index of disease activity in Crohn's disease (Abstr.)
Gastroent. 72, 1056 (1977)
- 164) Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B. jr.: Carcinoma associated with mucosal ulcerative colitis and enteritis (Crohn's disease)
Cancer 28, 289 (1971)
- 165) Fausa O., Gjone E.: Azathioprine (Imurel) therapy in Crohn's disease
Acta Med.Scand. 190, 211 (1971)
- 166) Fehr H.F.: Verlaufsbeobachtungen bei Morbus Crohn unter Imurelbehandlung
Z.Gastroenterol. 71, 595 (1974)
- 167) Feinstein P.A., Kaplan S.R., Thayer W.R.: Alternative complement pathway activation in inflammatory bowel disease: quantitation of $\dot{C}3$ proactivator (factor B) protein
Gastroent. 70, 181 (1976)
- 168) Feldmann M.: Induction of B cell tolerance by antigen specific T cell factor
Nature (new biol.) 242, 82 (1973)

- 169) Fenwick S.: Clinical lectures on some obscure diseases of the abdomen, delivered at the London hospital
London Churchill 1889
- 170) Fiasse R., Lurhuma A.Z., Cambiaso C.L., Masson P.L., Dive C.: Circulating immune complexes and disease activity in Crohn's disease
Gut 19, 611 (1978)
- 171) Fielding J.F.: Clinical assessment in the follow up of patients with regional enteritis; its correlation with haematological and biochemical parameters
I. Irish Med. Ass. 64, 221 (1971)
- 172) Fielding J.F.: Etiology of Crohn's disease
Lancet 2, 424 (1970)
- 173) Fielding J.F.: Inflammatory bowel disease and pregnancy
Brit. J. Hosp. Med. 15, 345 (1976)
- 174) Fielding J.F., Prior P., Waterhouse J.A., Cooke W.T.: Malignancy in Crohn's disease
Scand. J. Gastroent. 7, 3 (1972)
- 175) Fink S., Donnelly W.J., Jablowski V.R.: Rectal reaction to injected ulcerative colitis leukocytes and plasma
Gut 8, 20 (1967)
- 176) Fishman F.L., Baron J.M., Orlina A.: Non-oxidative hemolysis due to salicylazosulfapyridine: evidence for an immune mechanism (Abstr.)
Gastroent. 64, 727 (1973)
- 177) Fletcher J., Hinton J.M.: Tuberculin sensitivity in Crohn's disease
Lancet 2, 753 (1967)
- 178) Forth W., Henschel D., Rummel W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
B.I. Wissenschaftsverlag 1975

- 179) Frank J.D., Shorey B.A.: Adenocarcinoma of the small bowel as a complication of Crohn's disease
Gut 14, 120 (1973)
- 180) Freed D.L.J.: The carcinoembryonic antigen in: Topics in gastroenterology, Blackwell Scientific Publications, 1973
- 181) Freedman S.O.: Carcinoembryonic antigen: current clinical applications
J.All.Clin.Immunol. 50, 348 (1972)
- 182) Frohmüller H.: Behandlung von Infektionen der Harnwege
Ärztl.Praxis 23, 3821 (1971)
- 183) Fromm H., Frederick A.W., Rodgers J.B., Balint J.A.: Granulomatous bowel (Crohn's) disease. A retrospective study of the course and treatment
Arch.Intern.Med. 128, 739 (1971)
- 184) Galanos C.: Physical state and biological activity of lipopolysaccharides. Toxicity and immunogenicity of the lipid A component
Z.Immun.Forsch. 149, 214 (1975)
- 185) Galanos C.:
Persönliche Mitteilung 1977
- 186) Galanos C., Lüderitz O., Rietschel E.T., Westphal O.: Newer aspects of the chemistry and biology of bacterial lipopolysaccharides, with special reference to their lipid A component
Biochemistry of Lipids II, 14, 239 (1977)
- 187) Galanos C., Lüderitz O., Westphal O.: Preparation and properties of antisera against the lipid A component of bacterial lipopolysaccharide
Eur.J.Biochem. 24, 116 (1971)

- 188) Galanos C., Lüderitz O., Westphal O.: A new
methode for the extraction of R-lipopoly-
saccharides
Eur.J.Biochem. 9, 245 (1969)
- 189) Galanos C., Rietschel E.T., Lüderitz O., West-
phal O.: Interaction of LPS and lipid A with
complement
Eur.J.Biochem. 19, 143 (1971)
- 190) Galanos C., Rietschel E.T., Lüderitz O., Westphal
O., Kim Y.B., Watson D.W.: Biological activities
of lipid A complexed to bovine serum albumine
Eur.J.Biochem. 31, 230 (1972)
- 191) Galanos C., Rietschel E.T., Lüderitz O., Westphal
O., Kim Y.B., Watson D.W.: Pyrogenicity and immuno-
genicity of lipid A complexed with bovine serum
albumin or human serum albumin
Infect.Immun. 8, 173 (1973)
- 192) Gardner R.C.: Pharmacotherapy of inflammatory
bowel disease
Am.J.Hosp.Pharm. 33, 831 (1976)
- 193) Garlock J.H.: Surgery of the alimentary tract
Butterworth, London, 241 (1967)
- 194) Gebbers J.-O., Otto H.F.: Zur Immunpathogenese
der Colitis ulcerosa
Dtsch.med.Wschr. 102, 400 (1977)
- 195) Gelernt J.M., Present D.H., Janowitz H.D.: Alterations
in serum immunoglobulins after resection for ulcera-
tive and granulomatous disease of the intestine
Gut 13, 21 (1972)
- 196) Gilbert A.P., Ravalo G.Z.: Serum proteins and endo-
toxins in chronic ulcerative colitis
Dis.Colon Rect. 11, 124 (1971)
- 197) Ginsberg A.L.: Alterations in immunologic mechanisms
in diseases of the gastrointestinal tract.
Dig.Dis. 16, 61 (1971)

- 198) Ginzburg L., Schneider K.M., Dreizin D.H., Levinson C.: Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis
Surgery 39, 347 (1956)
- 199) Gitnick G.L., Arthur M.H., Shibata J.: Cultivations of viral agents from Crohn's disease
Lancet 2, 215 (1976)
- 200) Gitnick G.L., Rosen V.J.: Electron microscopic studies of viral agents in Crohn's disease
Lancet 1, 217 (1976)
- 201) Gold P., Freedman S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques
J.Exp.Med. 121, 439 (1965)
- 202) Gold P., Freedman S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system
J.Exp.Med. 122, 467 (1965)
- 203) Gold P., Krupey J., Ansari H.: Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface
J.Nat.Cancer Inst. 45, 219 (1970)
- 204) Golde D.W., McGill C.M.: Aetiology of regional enteritis
Lancet 2, 1144 (1968)
- 205) Goldgraber M.B., Humphreys E.A., Kirsner J.B., Palmer W.L.: Carcinoma and ulcerative colitis: a clinical pathologic study
Gastroent. 34, 809 (1958)
- 206) Goldman P.: Therapeutic implications of the intestinal microflora
N.Eng.J.Med. 289, 623 (1973)

- 207) Goldman P., Peppercorn M.A.: Drug therapy.
Sulphasalazine
New Engl.J.Med. 293, 20 (1975)
- 208) Goldstein F.: Value of uncontrolled trials in the
use of sulfasalazine
(Letter)
New Engl.J.Med. 293, 455 (1975)
- 209) Goldstein F., Murduck G.: Clinical and radiologic
improvement of regional enteritis and enterocolitis
after treatment with salicylazosulfapyridine
Amer.J.Dig.Dis. 16, 421 (1971)
- 210) Goldstein F., Thornton J.J.: Objective and sub-
jective improvement with drug treatment in Crohn's
disease
Gastroent. 66, 702 (1974)
- 211) Goldstein F., Thornton J.J., Abramson J.: Antiinflam-
matory drug treatment in Crohn's disease
Am.J.Gastroent. 12, 251 (1977)
- 212) Corbach S.L., Nahas L., Plaut A.G., Weinstein L.,
Patterson J.F., Levitan R.: Studies of intestinal
microflora. Faecal microbial ecology in ulcerative
colitis and regional enteritis: relationship to
severity of disease and chemotherapy
Gastroent. 54, 575 (1968)
- 213) Gould S.R.: Prostaglandins, ulcerative colitis and
sulphasalazine
Lancet 2, 988 (1975)
- 214) Green F.H.Y., Fox H.: The distribution of mucosal
antibodies in the bowel of patients with Crohn's
disease
Gut 16, 125 (1975)
- 215) Greenstein A.J., Janowitz H.D.: Cancer in Crohn's
disease
Am.J.Gastroent. 64, 122 (1975)

- 216) Greenstein A.J., Sachar D., Pucillo A., Kreef I., Geller S., Janowitz H.D., Aufses A.: Cancer in Crohn's disease after diversionary surgery
Amer.J.Surg. 135, 86 (1978)
- 217) Grossmann M., Ticknar W.: Serum levels of Ampicillin, Cephalothin, Cloxacillin and Nafcillin in the newborn infant
Antimicrob.Ag.Chemother. 2, 214 (1965)
- 218) Haex A.J.C.: Salazopyrin in diarrhoe arising from dyspeptic disorders
Gastroent. 2, 599 (1959)
- 219) Hammarström S., Perlmann P., Gustaffson B.E.: Autoantibodies to colon in germfree rats monocontaminated with *Clostridium difficile*
J.Exp.Med. 129, 747 (1969)
- 220) Hanngren A., Hansson E., Svartz N., Ullberg S.: Distribution and metabolism of Salicylazo-sulfapyridine. I.A study with C^{14} - salicylazosulfapyridine and C^{14} - 5 - amino-salicylic acid.II.A study with S^{35} -salicyl-azosulfapyridine and S^{35} - sulfapyridine
Acta Med.Scand. 173, 61, 391 (1963)
- 221) Hansen H.J., Lo Gerfo P.: Demonstration of a tumor-associated antigenic site in carcinoembryonic antigen preparations
in: Embryonic and fetal antigens in cancer, *Nat. Techn.Inf.Serv.* 1, 389 (1971)
- 222) Hansen H.J., Snyder J.J., Miller E., Vandevoorde J.V., Miller O.N., Hines L.R., Burns J.J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay.A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer
Human Pathol. 5, 139 (1974)
- 223) Hansing B., Meuwisse G.: Regional enterokolit (Crohn's sjukdom)
Nord.Med. 84, 1116 (1970)
- 224) Hardy D.G., Youngs G.R.: Crohn's disease and carcinoma of the rectum
Int.Surg. 57, 504 (1972)

- 225) Harris J., Archampong E.Q., Clark C.G.: The effect of Salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured in vivo and in vitro
Gut 13, 855 (1972)
- 226) Heatley R.V., Bolton P.M., Owen E., Jones Williams W., Hughes L.E.: A search for a transmissible agent in Crohn's disease
Gut 16, 528 (1975)
- 227) Heicke B.: CEA und Alpha-1-Fetoprotein - Nachweis fetaler Antigene in der Tumordiagnostik
Bioscientia 7, 1975
- 228) Heiny B.M.: Sinustachycardie: Neue Nebenwirkung bei der Therapie mit Salazosulfapyridin
Dtsch.Med.Wschr. 102, 371 (1977)
- 229) Hess E.V., Fink C.W., Taranta A., Ziff M.: Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases
J.Clin.Invest. 43, 886 (1964)
- 230) Hill R.B., Kent T.H., Hansen I.R.: Rectal biopsy in Crohn's disease (Abstr.)
Gastroent. 72, 1069 (1977)
- 231) Hinz C.F.jr., Perlmann P., Hammarström S.: Reactivity in vitro of lymphocytes from patients with ulcerative colitis
J.Lab.Clin.Med. 70, 752 (1967)
- 232) Hobbs J.R., Hepner G.W.: Immunoglobulins and alimentary disease
Lancet 2, 47 (1968)
- 233) Hodgson H.J.F., Jewell D.P.: Selective IgA-deficiency and Crohn's disease: report of two new cases
Gut 18, 644 (1977)

- 234) Hodgson H.J.F., Potter B.J., Jewell D.P.:
Humoral immune system in inflammatory
bowel disease: I. Complement levels
Gut 18, 749 (1977)
- 235) Höffler D., Stegemann I., Scheler F.:
Ampicillin-Spiegel in Serum und Harn bei
eingeschränkter Nierenfunktion
Dtsch.Med.Wschr. 91, 206 (1966)
- 236) Holzgartner H.: Binotal 500.- ein Breit-
spektrum-Penicillin für die tägliche
Praxis
Med.Monatsschrift 23, 134 (1969)
- 237) Hormans J., Hasse G.M.: Regional enteritis -
a clinical not a pathological entity
New Engl.J.Med. 209, 1315 (1933)
- 238) Hughes W.H.: Toxicity of penicillin
Practitioner 194, 31 (1965)
- 239) Immich H.: Medizinische Statistik
Schattauer Verlag, 369 (1974)
- 240) Immich H.: Medizinische Statistik
Schattauer Verlag, 288 (1974)
- 241) Israel H.C., Goldstein R.A.: Relation of
Kveim antigen reaction to lymphadenopathy.
Study of sarcoidosis and other diseases
New Eng.J.Med. 284, 345 (1971)
- 242) Jalan K.N., Prescott R.J., Smith A.N.:
Influence of corticosteroids on the results
of surgical treatment for ulcerative colitis
New Engl.J.Med. 282, 588 (1970)
- 243) Janowitz H.D., Present D.H.: Granulomatous
colitis - pathogenetic concepts
Gastroent. 51, 778 (1966)

- 244) Janowitz H.D., Sachar D.B.: New observations
in Crohn's disease
Ann.Rev.Med. 27, 269 (1976)
- 245) Jeejeebhoy K.N.: Treatment of Crohn's disease
with Azathioprine
4th World Congress of Gastroenterology, Lecture
No 458, Copenhagen, 1970
- 246) Jensen K.B., Goltermann N., Jarnum S., Weeke B.,
Westergaard H.: IgM turnover in Crohn's disease
Gut 11, 223 (1970)
- 247) Jewell D.P., Mac Lennan J.C.: Circulating immune
complexes in inflammatory bowel disease
Clin.Exp.Immunol. 14, 219 (1973)
- 248) Jones E.G., Beeken W.L., Roessner K.D., Brown W.R.:
Serum and intestinal fluid immunoglobulins and
jejunal IgA secretion in Crohn's disease
Digestion 14, 12 (1976)
- 249) Jones F.A., Brown P., Lennard-Jones J.E., Jones J.H.,
Milton-Thompson G.J.: Azathioprine for Crohn's
disease
Lancet 2, 795 (1965)
- 250) Jones Howel I., Lennard-Jones J.E.: Corticosteroids
and corticotropin in the treatment of Crohn's
disease
Gut 7, 181 (1966)
- 251) Jones Howel I., Lennard-Jones J.E., Lockhart-
Mummary H.E.: Experience in the treatment of
Crohn's disease of the large intestine
Gut 7, 448 (1966)
- 252) Jones Howel I., Lennard-Jones J.E., Morson B.C.:
Numerical taxonomy and discriminant analysis
applied to non-specific colitis
Quart.J.Med. 42, 715 (1973)

- 253) Jones J.H.: Colonic cancer and Crohn's disease
Gut 10, 651 (1969)
- 254) Jones J.V.: Aetiology of regional enteritis
Lancet 1, 1252 (1968)
- 255) Jones J.V., Housley J., Ashurst P.M.: Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease
Gut 10, 52 (1969)
- 256) Jones R.A.: Immunosuppressive therapy in Crohn's disease
Proc.Roy.Soc.Med. 64, 171 (1971)
- 257) Kane St.P.: Ileocolitis responding to bowel sterilization
Proc.Roy.Soc.Med. 69, 266 (1976)
- 258) Kantor J.L.: Regional (terminal) ileitis - its roentgen diagnosis
J.Amer.Med.Ass. 103, 2016 (1934)
- 259) Kaplan H.P., Portnoy B., Binder H.J., Amatruda T., Spiro H.: A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis
Gastroent. 69, 91 (1975)
- 260) Kasper H.: Klinik und Therapie der Enteritis regionalis (Morbus Crohn)
Dtsch.med.Wschr. 97, 844 (1972)
- 261) Kasper H., Auer I.: Zur Frage der immunsuppressiven Behandlung des Morbus Crohn
Dtsch.Z.Verda.- und Stoffwechselkr. 36, 143 (1976)
- 262) Kasper H., Schultis K.: Die Therapie von Dünndarmerkrankungen
Med.Welt 20, 2777 (1969)

- 263) Kasper H., Zimmermann H.-D., Nägele E.: Aza-
thioprinbehandlung bei Enteritis regionalis
(Morbus Crohn)
Dtsch.med.Wschr. 95, 1261 (1970)
- 264) Kaufmann W., Bauer K.: Enzymatische Spaltung
und Resynthese von Penicillin
Naturwissenschaften 47, 474 (1960)
- 265) Keighley M.R.B., Thompson H., Alexander-Williams J.:
Multifocal colonic carcinoma and Crohn's disease
Surgery 78, 534 (1975)
- 266) Khoo S.K., Warner N.L., Lie J.T., Mackay I.R.:
Carcinoembryonic antigen activity of tissue ex-
tracts: A quantitative study of malignant and
benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult
and fetal organs
Int.J.Cancer 11, 681 (1973)
- 267) Kienholz M.: Die diagnostische Bedeutung der
Immunglobuline
Laborblätter Behring 25, 100 (1975)
- 268) Kirsner J.B.: The immunologic response of the
colon
J.Amer.Med.Ass. 191, 809 (1965)
- 269) Kleesiek K., Masseeck E., Pusztai-Markos Zs, Spöl-
gen W., Raguse T., Bröcker H.P.: Immundefektsyndrom
bei Morbus Crohn
Klin.Wochenschr. 56, 1217 (1978)
- 270) Klein M., Binder H.J., Mitchell M., Aaronson R.,
Spiro H.: Treatment of Crohn's disease with Azathio-
prine: a controlled evaluation
Gastroent. 66, 916 (1974)
- 271) Klein P.: Bakteriologische Grundlagen der chemothera-
peutischen Laboratoriumspraxis
Springer Verlag, 1976

- 272) Kleist S. von: *Étude d'un antigène spécifique de tumeurs coliques humaines d'origine embryonnaire*
Biol.méd. (Paris) 60, 237 (1971)
- 273) Knothe H., Lembke U.: *Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen*
Zbl.Bakt.Hyg. 223, 324 (1973)
- 274) Knothe H., Wiedemann B.: *Die Wirkung von Ampicillin auf die Darmflora des gesunden Menschen*
Zbl.Bakt.Hyg. 197, 234 (1965)
- 275) Knudsen E.T., Rolinson G.N., Stevens Sh.: *Absorption and excretion of "penbritin"*
Brit.Med.J. 2, 198 (1961)
- 276) Knudsen L., Siemsen O.: *Karcinoembryonalt antigen - (CEA) - test ved colitis ulcerosa og mb. Crohn*
Ugeskr.Lag. 137, 31, 1775 (1975)
- 277) Koffler D., Minkowitz S., Rothman W., Garlock L.: *Immunocytochemical studies in ulcerative colitis and regional ileitis*
Amer.J.Path. 41, 733 (1962)
- 278) Koldkjaer O., Klitgaard N.A., Schmidt K.G.: *Cellular and humoral indices of disease activity in inflammatory bowel disease*
Digestion 17, 387 (1978)
- 279) Korelitz B.I., Sommers S.C.: *Response to specific drug therapy in Crohn's disease? Evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts (Abstr.)*
Gastroent. 72, 1083 (1977)
- 280) Korsmeyer S., Strickland R.G., Wilson J.D., Williams R.C.jr.: *Serum lymphocytotoxic and lymphocytophilic antibody activity in inflammatory bowel disease*
Gastroent. 67, 578 (1974)

- 281) Korsmeyer S.J., Williams R.C.jr., Wilson I.D., Strickland R.G.: Lymphocytotoxic and RNA-antibodies in inflammatory bowel disease: A comparative study in patients and their families
Ann.N.Y.Acad.Sciences 278, 574 (1976)
- 282) Krämer W., Rompel K., Saul R.: Antibiotika-inhalationen in der neurologischen Intensivpflege
Therapiewoche 25, 43, 6424 (1965)
- 283) Kraft S.C.: Cellular immunity in Crohn's disease
Gastroent. 61, 545 (1965)
- 284) Kraft S.C.: Crohn's disease and sarcoidosis
New Engl.J.Med. 285, 1259 (1971)
- 285) Kraft S.C., Bergmann E., Kirsner J.B.: Criteria for evaluating autoimmune phenomena in ulcerative colitis
Gastroent. 43, 330 (1962)
- 286) Kraft S.C., Ford H.E., McCleery J.L., Kirsner J.B.: Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and Crohn's disease
Gastroent. 54, 1251 (1968)
- 287) Kraft S.C., Kirsner J.B.: Immunological apparatus of the gut and inflammatory bowel disease
Gastroent. 60, 922 (1971)
- 288) Kratzner G.L., Panas P.G., Onsanit T.: Mucosal biopsy in ulcerative colitis for evaluating topical hydrocortisone therapy
Dis.Colon Rect. 16, 468 (1973)
- 289) Krause U., Bergman L., Norlén B.J.: Crohn's disease. A clinical study based on 186 patients
Scand.J.Gastroent. 6, 97 (1971)

- 290) Kremer K., Kivelitz H.: *Colitis ulcerosa*
Sonderdruck Internationales Symposium Düsseldorf 1977, Georg-Thieme-Verlag, 1977
- 291) Krieg H., Brünner H., Ewe K., Eckhardt R.:
Chirurgisch-internistische Therapie des Morbus Crohn
Leber Magen Darm 7, 97 (1977)
- 292) Kruis W., Weinzierl M., Marget W., Schüssler P.,
Eisenburg J., Koczorek K.-H.R., Rindfleisch G.E.:
Lipoid A und Morbus Crohn. Lipoid A - ein diagnostisches Hilfsmittel, ein Maß für die Verlaufsbeurteilung und ein Hinweis zum Pathomechanismus?
Sonderdruck aus "Festschrift Klinikum Großhadern",
Karl-Demeter-Verlag, 151, 1977
- 293) Kruis W., Weinzierl M., Schüssler P., Eisenburg J.,
Marget W.: *Lipoid-A-Antikörpertiter - eine neue diagnostische Möglichkeit bei Morbus Crohn?*
Ärztl.Lab. 23, 563 (1977)
- 294) Krupey J., Gold P., Freedman S.O.: *Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system*
J.Exp.Med. 128, 387 (1968)
- 295) Krupey J., Gold P., Freedman S.O.: *Purification and characterization of carcinoembryonic antigen of the human digestive system*
Nature (London) 215, 67 (1967)
- 296) Kühn H.A., Eisenreich F.: *Therapie der Enteritis regionalis*
Dtsch.med.Wschr. 93, 1369 (1968)
- 297) Kunin C.M., Beard M.V., Halmagyi N.E.: *Evidence for a common hapten associated with endotoxic fractions of E.coli and other Enterobacteriaceae*
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 11, 160 (1962)
- 298) Kupchik H.Z., Zamchek N., Saravis C.A.: *Immunochemical studies of carcinoembryonic antigens: methodologic considerations and some clinical implications*
J.Nat.Cancer Inst. 51, 1741 (1973)

- 299) Kyle J.: Crohn's disease
Heinemann, London, 1972
- 300) Kyle J.: The early diagnosis of chronic
Crohn's disease
Scot.Med.J. 16, 197 (1971)
- 301) Lagercrantz R., Hammarström S., Perlmann P.,
Gustafsson B.E.: Immunologic studies in ulcerative
colitis.III.Incidence of antibodies to colon antigen
in ulcerative colitis and other gastrointestinal disease
Clin.Exp.Immunol. 1, 263 (1966)
- 302) Lagercrantz R., Hammarström S., Perlmann P., Gustafsson
B.E.: Immunological studies in ulcerative colitis.IV.
Origin of autoantibodies
J.Exp.Med. 128, 1339 (1968)
- 303) Lagrange P.H., Mackaness G.B., Miller T.E.: Influence
of dose and route of antigen injection on the immuno-
logical induction of T-cells
J.Exp.Med. 139, 528 (1974)
- 304) Lagrange P.H., Mackaness G.B., Miller T.E.: Potentia-
tion of T-cell-mediated immunity by selective suppres-
sion of antibody formation with cyclophosphamide
J.Exp.Med. 139, 1529 (1974)
- 305) Lamerz R., Fateh-Moghadam A.: Carcinofetale Antigene.
II.Carcinoembryonales Antigen (CEA)
Klin.Wschr. 53, 193 (1975)
- 306) Lamerz R., Rindfleisch G.E., Ruider H., Koczorek K.-H.:
CEA-Verlaufsbestimmungen im Serum bei Patienten mit
Colitis ulcerosa
in: Tumorantigene in der Gastroenterologie; 31. Tagung
der Dtsch. Ges. für Verdau.- und Stoffwechselkrankheiten,
Verhandlungsband 11, 105 (1976), Karl-Demeter-Verlag
- 307) Lamerz R., Ruider H.: Bestimmung des carcinoembryonalen
Antigens: Erfahrungen mit einem Radioimmunoassay
Z.Anal.Chem. 279, 105 (1976)

- 308) Laurence D.J.R., Turberville C., Leese C.:
Immunodiagnosis and gastrointestinal cancer
Proc.Roy.Soc.Med. 65, '968 (1972)
- 309) Legler F.: Die Rolle von Ampicillin in der
antibiotischen Therapie
Arzneimittel-Forschung 16, 814 (1966)
- 310) Lennard-Jones J.E., Misiewicz J.J., Connell A.M.,
Baron J.H., Jones F.A.: Prednisone as maintenance
treatment for ulcerative colitis in remission
Lancet 1, 188 (1965).
- 311) Lennard-Jones J.E. (multicenter trial): Sulphasala-
zine in asymptomatic Crohn's disease
Gut 18, 69 (1977)
- 312) Lennard-Jones J.E., Williams B.C.: Azathioprine
in the treatment of Crohn's disease
Proc.Roy.Soc.Med. 65, 291 (1972)
- 313) Levine B., Peskin G.W., Saik R.P.: Drug-induced
colitis as a surgical disease
Arch.Surg. 111, 987 (1976)
- 314) Levine B., Rosenberg J., Wall A., Settles R.,
Kirsner J.: A controlled trial of azathioprine in
the treatment of Crohn's disease (Abstr.)
Clin.Res. 21, 868 (1973)
- 315) Lightdale Ch.J., Sternberg St.S., Posner G., Sherlock
P.: Carcinoma complicating Crohn's disease: report of
seven cases and review of the literature
Amer.J.Med. 59, 262 (1975)
- 316) Lithander A.: The passage of penicillins into the cere-
brospinal fluid and brain in experimental meningitis -
experimental investigations on rabbits
Postgrad.Med. 40, 112 (1964)
- 317) Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C.: Crohn's disease
(regional enteritis) of the large intestine and its
distinction from ulcerative colitis
Gut 1, 87 (1960)

- 318) Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C.: Crohn's disease of the large bowel
Gut 5, 493 (1964)
- 319) Löffler H., Heene D.: Unerwünschte Nebenwirkungen bei Ampicillin-Therapie
Med.Welt 19, 1737 (1968)
- 320) Lo Gerfo P., Krupey J., Hansen H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia
New Engl.J.Med. 285, 138 (1971)
- 321) Lohmeyer H., Halfpap E.: Pharmakokinetische Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Ampicillin bei der Behandlung von Infektionen des Urogenitaltrakts der Frau -
Zeitschr.Geb.Gyn. 164, 184 (1965)
- 322) Lüderitz O.: Microbiology
American Society of Microbiology, Washington, in press
- 323) Lüderitz O., Janu K., Wheat R.: Somatic and capsular antigens of gram-negative bacteria
In: Comprehensive Biochemistry, Amsterdam, Vol 26, 105 (1968)
- 324) Ludwig B., Scholze H.: Ileitis terminalis
Bayer.Ärzteblatt 7, 666 (1977)
- 325) Mackaness G.B., Lagrange P.H., Miller T.E., Ishibashi T.: Feedback inhibition of specifically sensitized lymphocytes
J.Exp.Med. 139, 543 (1974)
- 326) Mackaness G.B., Lagrange P.H., Miller T.E., Ishibashi T.: The modifying effect of BCG on the immunological induction of T-cells
J.Exp.Med. 139, 1540 (1974)
- 327) Malcolm A., McAulay M.D., Aban-Sabe M., Charles W.: Placental transfer of ampicillin
Amer.J.Obstet.Gynec. 96, 943 (1966)

- 328) Mallas E.G., Mackintosh P., Asquith P., Cooke W.T.: Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease: their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HL-A-B 27 (W 27)
Gut 17, 906 (1976)
- 329) Marget W., Schüßler P.: Lipopolysaccharides in Crohn's disease (Letter)
Lancet 2, 97 (1976)
- 330) Marget W., Schüßler P., Kruis W., Weinzierl M., Rindfleisch G.: Is the pathogenesis of Crohn's disease similar to that of juvenile recurrent pyelonephritis? A study of Lipid A antibody titers in Crohn's disease, ulcerative colitis and acute enteritis
Infection 4, 110 (1976)
- 331) Martini G.A., Brandes J.W.: Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease
Klin.Wochenschr. 54, 367 (1976)
- 332) Max M.H., Wolff M., Broell J.R., Gump F.E.: The effect of long-term steroid therapy on the histopathology of regional enteritis
J.Surg.Res. 14, 124 (1973)
- 333) McCabe W.R., Greely A., DiGenio T., Hohms M.A.: Humoral immunity to type-specific and cross-reactive antigens of gram-negative bacilli
J.Infect.Dis. 128, 276 (1973)
- 334) McCartney W.H., Hoffer P.B.: The value of carcino-embryonic antigen (CEA) as an adjunct to the radiological colon examination in the diagnosis of malignancy
Radiology 10, 325 (1974)
- 335) McHattie J.A., Magil A., Jeejeebhoy K.: Immuno-responsiveness of lymphocytes from patients with regional enteritis (Crohn's disease) by in vitro testing (Abstr.)
Clin.Res. 19, 779 (1971)

- 336) Meeker W.R.jr., Kashimiri R., Hunter L., Clapp W., Griffin W.C.jr.: Clinical evaluation of carcino-embryonic antigen test
Arch.Surg. 107, 266 (1973)
- 337) Mennie A.T., Dalley V.M., Dinneen L.C.: Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate
Lancet 2, 942 (1975)
- 338) Metz G., Pevny J., Metz J.: Penicillin-Allergie - Penicillamin-Allergie. Erfolgreiche Desensibilisierung einer Penicillaminallergie mit Penicillin G bei M. Wilson (mit Zusammenfassung bisheriger Penicillin-Desensibilisierungen)
MMW 112, 1341 (1970)
- 339) Meuwissen S.G.M., Feltkamp-Vroom T.M., Bruteldela Rivière A., von dem Borne A.E.G.K., Tytgat G.N.: Analysis of the lympho-plasmatic infiltrate in Crohn's disease with special reference to identification to lymphocyte-populations
Gut 17, 770 (1976)
- 340) Meyers S., Sachar D.B., Taub R.N., Janowitz H.D.: Genetic and post-operative studies of anergy to dinitrochlorobenzene (DNCB) in inflammatory bowel disease (IBD)(Abstr.)
Gastroent. 72, 1101 (1977)
- 341) Michaelis J.: Schwellenwerte des Friedman-Tests
Biometr.Zeitschr. 13, 119 (1971)
- 342) Michel H., Scholz W.: Einfluß der Steroidtherapie auf die Ausdehnung der Colitis ulcerosa (katamnestische Untersuchungen)
Klin.Wochenschr. 45, 1250 (1967)
- 343) Mikulicz-Radecki J.G. von: Moderne Aspekte bei Diagnostik und Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Diagnostik 10, 289 (1977)
- 344) Miller A.B.: A collaborative study for a test for carcino-embryonic antigen (CEA) in the sera of patients with carcinoma of the colon and rectum
Canad.Med.Ass.J. 107, 25 (1972)

- 345) Miller B.: Nebenwirkungen der Therapie mit Azulfidine[®]
Med.Welt 27, 1334 (1976)
- 346) Miller B.: Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie mit Salizylazosulfapyridin
in: Colitis ulcerosa, Internat.Symposion
Düsseldorf 1976, Thieme-Verlag 1977
- 347) Misiewicz I.L., Lennard-Jones J.E., Connell A.M., Baron J.A., Avery-Jones F.: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis
Lancet 1, 185 (1965)
- 348) Mitchell D.N., Cannon P., Dyer N.H., Hindon K.F.M., Willoughby J.M.T.: The Kveim test in Crohn's disease
Lancet 2, 571 (1968)
- 349) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Agent transmissible from Crohn's disease
Lancet 2, 169 (1970)
- 350) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: A transmissible agent from sarcoid tissue
Lancet 2, 81 (1969)
- 351) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Further observations on the transmissibility of Crohn's disease
Ann.N.Y.Acad.Sci. 278, 546 (1976)
- 352) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Sarcoidosis and Crohn's disease.
Proc.Roy.Soc.Med. 64, 944 (1971)
- 353) Mitchell D.N., Rees R.J.W., Goswami K.K.A.: Transmissible agents from human sarcoid and Crohn's disease tissue
Lancet 2, 761 (1976)

- 354) Mörl M.: Differentialtherapie in Ileokolitis Crohn
MMW 117, 639 (1975)
- 355) Monteiro E., Forsey J., Shiner M., Drasar B.S.,
Allison A.C.: Antibacterial antibody in rectal
and colonic mucosa in ulcerative colitis
Lancet 1, 249 (1971)
- 356) Moore T.L., Dhar P., Zamchek N., Kupchik H.Z.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis of
digestive tract cancer
in: Embryonal and fetal antigens in cancer, Nat.Techn.
Inf.Serv., Vol. 1, 393 (1971)
- 357) Moore T.L., Kantrowitz P.A., Zamchek N.: Carcino-
embryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease
J.Amer.Med.Ass. 222, 944 (1972)
- 358) Moore T.L., Kupchik H.Z., Marcon N., Zamchek N.:
Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the
colon and pancreas and other digestive tract disorders
Amer.J.Dig.Dis. 16, 1 (1971)
- 359) Morgagni J.B.: The seats and causes of diseases in-
vestigated by anatomy
Millar, Cadell, Johnson and Pyne, London, Part 2,
64 (1769)
- 360) Morris R.J., Metzger A.J., Bluestone R., Terasaki
P.J.: HL-A-W 27, a useful discriminator in the arthro-
pathies of inflammatory bowel disease
New Engl.J.Med. 290, 1117 (1974)
- 361) Moss A.A., Carbone J.V., Kressel H.Y.: Successful
treatment of Crohn's disease with broadspectrum anti-
biotics: initial and long-term results (Abstr.)
Gastroent. 72, 1106 (1977)
- 362) Moynihan B.G.A.: The mimicry of malignant disease in
the large intestine
Edinburgh Medical Journal 21, 288 (1907)
- 363) Nairn R.C., de Boer W.G.R.M.: Species distribution of
gastrointestinal disease
Nature (London) 210, 960 (1966)

- 364) Naumann P.: Ampicillin - Antibakterielle Aktivität und Wirkstoffkonzentrationen in vivo
Arzneimittel-Forschung 12, 984 (1962)
- 365) Naumann P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin
Dtsch.med.Wschr. 90, 1085 (1965)
- 366) Neter E.: Endotoxins and the immune response
Curr.Top.Microbiol.Immunol. 47, 82 (1969)
- 367) Neumann H.W., Bagen J.A., Judd E.S.: A clinical study of two hundred one cases of regional (segmental) colitis
Surg.Gynec.Obstet. 99, 563 (1954)
- 368) Neumann H.W., Dockerty M.B.: The pathology of regional (segmental) colitis
Surg.Gynec.Obstet. 99, 572 (1954)
- 369) Nogueira J.R., Freedman M.A.: Acute pancreatitis as a complication of Imuran therapy in regional enteritis
Gastroent. 62, 1040 (1972)
- 370) Nolan J.P., Hare D.K., McDevitt J.J., Vilayat Ali M.: In vitro studies of intestinal endotoxin absorption I.Kinetics of absorption in the isolated everted gut sac
Gastroent. 72, 434 (1977)
- 371) Nugent F.W., Veidenheimer M.C., Zuberi S., Garabedian M.M., Parikh N.K.: Clinical course of ulcerative proctosigmoiditis
Amer.J.Dig.Dis. 15, 321 (1970)
- 372) Oberhelman H.A.: The effect of intestinal diversion by ileostomy on Crohn's disease of the colon
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 216 (1976)

- 373) Olbermann M., Bolte J.P., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Indikation zur antiphlogistischen, antiproliferativen Therapie bei Morbus Crohn
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 77, 534 (1971)
- 374) Orr M.M., Tamarin D.L., Cook J., Fincham W.J., Hawley P.R., Quilliam J.P., Irving M.H.: Preliminary studies on the response of rabbit bowel to intramural injections of L-form bacteria
Brit.J.Surg. 61, 921 (1974)
- 375) Papp J.P., Bull F.E., Watson D.W.: An evaluation of azathioprine in the management of Crohn's disease
Presented to the Amer.Gastroent.Association, Bal Harbour, Florida, May 1971
- 376) Papp J.P., Pollard H.M.: Adenocarcinoma occurring in Crohn's disease
Am.J.Gastroent. 56, 149 (1971)
- 377) Papp J.P., Watson D.M., Bull F.E.: Azathioprine treatment in Crohn's disease
Am.J.Gastroent. 61, 136 (1974)
- 378) Parent K., Barret J., Wilson J.D.: Investigation of the pathogenetic mechanisms in regional enteritis with in vitro lymphocyte cultures
Gastroent. 61, 431 (1971)
- 379) Parent K., Mitchell P.D.: Bacterial variants:etiological agent in Crohn's disease?
Gastroent. 71, 365 (1976)
- 380) Parent K., Mitchell P.D.: Cell wall-defective variants of pseudomonas-like (group Va) bacteria in Crohn's disease
Gastroent. 75, 368 (1978)
- 381) Patsch R., Müller R.: Transplacentare Passage von Ampicillin in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt
Archiv f.Gynäkologie 209, 371 (1971)

- 382) Patterson J.F., Norton R.A., Schwartz R.S.:
Azathioprine treatment of ulcerative colitis,
granulomatous colitis and regional enteritis
Amer.J.Dig.Dis. 16, 327 (1971)
- 383) Penn I.: Coccurrence of cancer in immune
deficiencies
Cancer 34, 858 (1974)
- 384) Peppercorn M.A., Goldman P.: Distribution studies
of salicylazosulfapyridine and its metabolites
Gastroent. 64, 240 (1973)
- 385) Peppercorn M.A., Goldman P.: The role of intestinal
bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine
J.Pharmacol.Exp.Ther. 181, 555 (1972)
- 386) Perlmann P., Hammarström S., Lagercrantz R.,
Gustafson B.E.: Antigen from colon of germ-free
rats and autoantibodies in human ulcerative colitis
Ann.N.Y.Acad.Sci. 124, 377 (1965)
- 387) Perlmann P., Hammarström S., Lagercrantz R.,
Campbell D.: Autoantibodies to colon in rats and
human ulcerative colitis: cross reactivity with
Escherichia coli O 14 antigen
Proc.Soc.Exp.Biol. 125, 975 (1967)
- 388) Perlmann V., Broberger D.: In-vitro studies of ulcerative
colitis.II.Cytotoxic action of white blood
cells from patients on human fetal colon cells
J.Exp.Med. 117, 717 (1963)
- 389) Perrett A.D., Truelove S.C., Massarella G.R.: Crohn's
disease and carcinoma of the colon
Br.Med.J. 2, 466 (1968)
- 390) Persson S.: Studies on Crohn's disease.III.Concentration
of immunoglobulins G, A und M in the mucosa of
the terminal ileum
Acta Chir.Scand. 142, 64 (1976)

- 391) Persson S., Danielsson D., Kjellander J., Wallensten S.: Studies on Crohn's disease. I. The relationship between *Yersinia enterocolitica* infection and terminal ileitis
Acta Chir.Scand. 142, 84 (1976)
- 392) Pfarschner W.: Kortikoidtherapie im chirurgischen Aspekt abdominaler Komplikationen
Med.Klinik 62, 1876 (1967)
- 393) Phear D.N.: The relation between regional enteritis and sarcoidosis
Lancet 2, 1250 (1958)
- 394) Phillips S.F., Huizenga K.A., Shorter R.G.: Azathioprine and azathioprine plus prednisone in Crohn's disease
in: *The management of Crohn's disease, Excerpta medica*, 1976
- 395) Plempel M.: Biochemische Wirkungsmechanismen und antibakterielle Wirkungsweise der Antibiotika
Therapiewoche 20, 1078 (1965)
- 396) Poen H., Ballieux R.E., Mulna J., Stoop J.W., Ten Thijs O.J., Zegers B.J.M.: Increased serum IgA in intestinal disease
Prot.Biol.Fluids 16, 485 (1968)
- 397) Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E., May C.S., Wilson C.G., Paterson J.W.: Plasma prednisolone levels after administration of prednisolone-21-phosphate as a retention enema in colitis
Br.Med.J. 1, 193 (1976)
- 398) Prior P., Fielding J.F., Waterhouse J.A., Cooke W.T.: Mortality in Crohn's disease
Lancet 1, 1135 (1970)
- 399) Raftery R.J.: Systemic granulomatous reaction of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) in a patient with Crohn's disease
Am.J.Dig.Dis. 19, 465 (1974)

- 400) Ramachandar K., Sachar D.B., Janowitz H.D.:
B-Lymphocytes in inflammatory bowel disease
Lancet 2, 45 (1974)
- 401) Rha Ch.K., Klein N.C., Wilson J.M.: Adeno-
carcinoma of the ileum with coexisting re-
gional enteritis
Arch.Surg. 102, 630 (1971)
- 402) Rhodes J.: Azathioprine and Crohn's disease
Advanced Medical Symposium 11, 214 (1975)
- 403) Rhodes J., Bainton D., Beck P.: Azathioprine
in Crohn's disease
Lancet 2, 1142 (1970)
- 404) Rhodes J., Bainton D., Beck P.: Controlled
trial of azathioprine in Crohn's disease
Lancet 2, 1273 (1972)
- 405) Richens E.R., Williams M.J., Gough K.K.,
Ancill R.J.: Mixed lymphocyte reaction as
a measure of immunological competence of
lymphocytes from patients with Crohn's
disease
Gut 15, 24 (1974)
- 406) Richter J.: Resistenzbestimmungen - Möglich-
keiten und Grenzen
Med.Klinik 60, 1159 (1965)
- 407) Rief J.A.: Erfahrungen mit Binotal in der
Urologie
Med.Welt 17, 251 (1966)
- 408) Riis P.: Prospective studies of medical treat-
ment in Crohn's disease (exemplified by perso-
nal experiences with randomized controlled
trials)
in: *The management of Crohn's disease, Excerpta
medica*, 264, 1976

- 409) Riis P., Anthonisen P., Wulff H.R., Folkenborg O., Bonnevie O., Binder V.: The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during longterm treatment. A double blind trial on patients asymptomatic for one year
Scand.J.Gastroent. 8, 71 (1973)
- 410) Roberts G.M., Naish J.A.: Corticosteroids in Crohn's disease
Gut 9, 736 (1968)
- 411) Rogulić I., Wiedemann W.: Therapie entzündlicher Krankheiten in Geburtshilfe und Gynäkologie
Ärztl.Praxis 20, 388 (1968)
- 412) Rohwedder H.-J., Gördel P., Althoff H., Wagner Th.: Erfahrungen mit Ampicillin in der Behandlung der akuten und chronischen Pyelonephritis bei Kindern
Med.Welt 18, 363 (1967)
- 413) Rohwedder H.-J., Wagner Th.: Beiträge zum Problem der Pharmakokinetik bei Kindern, dargestellt am Beispiel der renalen Elimination von Ampicillin
Monatsschr.Kinderheilkunde 116, 126 (1968)
- 414) Rosai J., Tillack T.W., Marchesi V.T.: Membrane antigens of human colonic carcinoma and non-tumoral colonic mucosa: results obtained with a new isolation method
Int.J.Cancer 10, 357 (1972)
- 415) Rosenberg J.L., Levin B., Wall A.J., Kirsner J.B.: A controlled trial of Azathioprine in Crohn's disease
Am.J.Dig.Dis. 20, 721 (1975)
- 416) Ross S., Lovrien E.W., Zaremba E.A., Bourgeois L., Ping J.R.: Alpha-Aminobenzyl Penicillin - new broad spectrum antibiotic
J.Amer.Med.Ass. 182, 238 (1962)

- 417) Rossen R.D., Wolff S.M., Butler W.T.: The antibody response in nasal washings and serum to *Salmonella typhosa* endotoxin administered intravenously
J.Immunol. 99, 246 (1967)
- 418) Rule A.H., Goleski-Reilly C., Sachar D.B., Vandevoorde D.J., Janowitz H.D.: Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease
Gut 14, 880 (1973)
- 419) Rule A.H., Straus E., Vandevoorde J., Janowitz H.D.: Tumor-associated (CEA-reacting) antigen in patients with inflammatory bowel disease
New Engl.J.Med. 287, 24 (1972)
- 420) Russell A.S., Percy J.S., Schlaut V.E., Goodhart J.M., Sherbaniuk R.W., Kidd E.G.: Transplantation antigens in Crohn's disease: linkage of associated ankylosing spondylitis with HL-Aw 27
Amer.J.Dig.Dis. 20, 359 (1975)
- 421) Russell A.S., Schlaut J.W.: HL-A-Antigens in inflammatory bowel disease
Lancet 1, 451 (1974)
- 422) Sachar D.B., Taub R.N., Brown S.M., Present D.H., Korelitz B.I., Janowitz H.D.: Impaired lymphocyte responsiveness in inflammatory bowel disease
Gastroent. 64, 203 (1973)
- 423) Sachar D.B., Taub R.N., Janowitz H.D.: A transmissible agent in Crohn's disease? New pursuit of an old concept
New Engl.J.Med. 293, 354 (1975)

- 424) Sachar D.B., Taub R.N., Ramachandar K., Meyers S., Forman S.P., Douglas S.D., Janowitz H.D.: T- and B-lymphocytes and cutaneous anergy in inflammatory bowel disease
Ann.N.Y.Sci. 278, 565 (1976)
- 425) Sachs L.: Angewandte Statistik
Springer Verlag, 288, 422 (1974)
- 426) Saeed W., Kim S., Burch B.H.: Development of carcinoma in regional enteritis
Arch.Surg. 108, 376 (1974)
- 427) Scharf R.: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn
Zschr.Inn.Med. 31, 544 (1976)
- 428) Schmidt O.P.: Ampicillin-Behandlung akuter Schübe des chronischen bronchitischen Syndroms
MMW 113, 1044 (1971)
- 429) Schmidt W.: Zur Frage des Arzneimittel-exanthems nach Ampicillin-Anwendung
Prakt.Arzt 26, 982 (1975)
- 430) Schneider R.E., Beeley L.: Megaloblastic anaemia associated with sulphasalazine treatment
Br.Med.J. 1, 1638 (1977)
- 431) Scholtan W., Schmid J.: Die Bindung der Penicilline an die Eiweißkörper des Serums und des Gewebes
Arzneimittel-Forschung 12, 741 (1962)
- 432) Schroeder H., Campbell D.E.S.: Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulphapyridine in man
Clin.Pharmacol. 13, 539 (1972)

- 433) Schroeder H., Evans D.A.P.: Acetylator phenotype and adverse effects of sulphasalazine in healthy subjects
Gut 13, 278 (1972)
- 434) Schroeder H., Evans D.A.P.: The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man
Med.Genet. 9, 168 (1972)
- 435) Schüßler P., Kruis W., Marget W.: Lipoid-A-Antikörpertiter und O-Antikörpertiter bei Enterokolitis Crohn, Colitis ulcerosa und akuter Enteritis
Med.Klinik 71, 1898 (1976)
- 436) Schüßler P., Kruis W., Marget W.: Lipoid-A-Antikörpertiter bei Morbus Crohn
Klin.Wschr. 54, 1 (1976)
- 437) Sherlock P., Bell B., Slemberg H., Almy T.: Familial occurrence of regional enteritis and ulcerative colitis
Gastroent. 45, 413 (1963)
- 438) Shorter R.G., Cardoza M., Huizenga K.A., Remine S.G., Spencer R.I.: Further studies of in-vitro cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells
Gastroent. 56, 30 (1969)
- 439) Shorter R.G., Cardoza M.R., Remine S.G., Spencer R.I., Huizenga K.A.: Modification of in-vitro-cytotoxicity of lymphocytes from patients with chronic ulcerative and granulomatous colitis for allergenic colonic epithelial cells
Gastroent. 58, 692 (1970)
- 440) Shorter R.G., Cardoza M., Spencer P.I., Huizenga K.A.: Further studies in in-vitro-cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative colitis and granulomatous colitis for allergic colonic epithelial cells including the effect of colectomy
Gastroent. 56, 304 (1969)

- 441) Shorter R.G., Huizenga K.A., Remine S.G.,
Spencer R.I.: Effects of preliminary incubation of lymphocytes with serum on their cytotoxicity for colonic epithelial cells
Gastroent. 58, 843 (1970)
- 442) Shorter R.G., Huizenga K.A., Spencer R.I.:
A working hypothesis for the etiology and pathogenesis of nonspecific inflammatory bowel disease
Amer.J.Dig.Dis. 17, 1024 (1972)
- 443) Shorter R.G., Huizenga K.A., Spencer R.I., Aas I.,
Guy S.K.: Inflammatory bowel disease: cytotoxic antibodies and the cytotoxicity of lymphocytes for colonic cells in vitro
Amer.J.Dig.Dis. 16, 689 (1972)
- 444) Shorter R.G., Huizenga K.A., Spencer R.I., Guy S.K.:
Inflammatory bowel disease: the role of lymphotoxin in the cytotoxicity of lymphocytes for colonic epithelial cells
Amer.J.Dig.Dis. 17, 689 (1972)
- 445) Shorter R.G., Spencer R.I., Huizenga K.A., Hallenbeck G.H.: Inhibition of in-vitro-cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative colitis and granulomatous colitis for allergenic colonic epithelial cells using horse antihuman thymus serum
Gastroent. 54, 227 (1968)
- 446) Simon C., Malerczyk V., Zierott G., Lehmann K.,
Thiesen U.: Blut-, Harn- und Galle Spiegel von Ampicillin bei intravenöser Dauerinfusion
Arzneimittel-Forschung 25, 654 (1975)
- 447) Simon G., Reindke B., Marget W.: Lipoid-A-Antikörper-Titer bei Pyelonephritis und anderen Infektionen mit gram-negativen Bakterien
Infection 2, 178 (1974)
- 448) Singer H.C., Anderson J.G.D., Frischer H., Kirsner J.B.:
Familial aspects of inflammatory bowel disease
Gastroent. 61, 423 (1973)

- 449) Singleton J.W.: The National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS): preliminary results of part I
Gastroent. 70, 938 (1976)
- 450) Singleton J.W.: National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS): results of drug treatment. A cooperative study (Abstr.)
Gastroent. 72, 1133 (1977)
- 451) Sjostrom B.: Acute terminal ileitis and its relation to Crohn's disease
in: Regional enteritis (Crohn's disease), Skandia Int.Symposium, Stockholm, 73 (1976)
- 452) Smith R.C., Rhodes J., Heatley R.V., Hughes L.E., Crosby D.L., Rees B.I., Jones H., Evans K.T., Lawrie B.W.: Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial
Gut 19, 606 (1978)
- 453) Slaney G.: Hypersensitivity, granulomata and the alimentary tract
Ann.Roy.Coll.Surg.Engl. 31, 249 (1962)
- 454) Slaney G., Brooke B.N.: Cancer in ulcerative colitis
Lancet 2, 694 (1959)
- 455) Söltoft J.: Immunoglobulin-containing cells in normal jejunal mucosa and in ulcerative colitis and regional enteritis
Scand.J.Gastroent. 4, 353 (1969)
- 456) Söltoft J., Petersen L., Kruse P.: Immunoglobulin deficiency and regional enteritis
Scand.J.Gastroent. 7, 233 (1972)
- 457) Söltoft J., Söeberg B.: Immunoglobulin-containing cells in the small intestine during acute enteritis
Gut 13, 535 (1972)

- 458) Soltis R.D., Wilson J.D.: Serum immunoglobulin M concentrations following bowel resection in chronic inflammatory bowel disease
Gastroent. 69, 885 (1975)
- 459) Sotolongo R.P., Neefe L.I., Rudzki C., Ishak K.G.: Hypersensitivity reaction to sulfasalazine with severe hepatotoxicity
Gastroent. 75, 95 (1978)
- 460) South M.A., Cooper M.D., Wollheim F.A., Good R.A.: The IgA system.II.The clinical significance of IgA deficiency.Studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia teleangiectasia
Amer.J.Med. 44, 168 (1968)
- 461) Sparberg M., Kirsner J.B.: Long-term corticosteroid therapy for regional enteritis: an analysis of 58 courses in 54 patients
Amer.J.Dig.Dis. 11, 865 (1966)
- 462) Spittle C.R., Phillips B.M.: A case of E.coli meningitis treated with systemic and intrathecal ampicillin
Postgrad.Med. 38, 163 (1962)
- 463) Spitzky K.H.: Der Siegeszug der Penicilline
Med.Tribune 5, 9 (1970)
- 464) Stanley M.M., Rosenberg I.N., Cleroux A.P.: The use of corticotropin (A.C.T.H.) in the treatment of chronic regional enteritis
Med.Clin.N.Amer. 35, 1255 (1951)
- 465) Stanley R.J., Tedesco F.J.: Antibiotic-associated pseudomembraneous colitis
Crc.Crit.Rev.Clin.Radiol.Nucl.Med. 8, 255 (1976)
- 466) Stefanis S., Fink S.: Effects of E.coli antigens, tuberculin and phytohaemagglutinin upon ulcerative colitis lymphocytes
Gut 8, 249 (1967)

- 467) Stefani S., Fink S.: The ulcerative colitis lymphocyte: reaction to E.coli O:14 and colon antigens Scand.J.Gastroent. 2, 333 (1967)
- 468) Stevens D.P., Mackay I.R.: Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen as a screening test for cancer (Abstr.) Dig.Dis.Week, 19, May 1974
- 469) Stille W.: Hochdosierte Ampicillin-Therapie (10 g täglich i.v.) Med.Welt 18, 1111 (1967)
- 470) Stewart G.T.: Cross-allergenicity of penicillin G and related substances Lancet 1, 509 (1962)
- 471) Strickland R.G., Friedler E.M., Henderson C.A., Wilson I.D., Williams R.C.jr.: Serum lymphocytotoxins in inflammatory bowel disease Clin.Exp.Immunol. 21, 384 (1975)
- 472) Strickland R.G., Hushby G., Black W.C., Williams R.C.jr.: Peripheral blood and intestinal lymphocyte subpopulations in Crohn's disease Gut 16, 847 (1975)
- 473) Strickland R.G., Kersmeyer S., Soltis R.D., Wilson J.D., Williams R.C.jr.: Peripheral blood T and B cells in chronic inflammatory bowel disease Gastroent. 67, 569 (1974)
- 474) Straus E., Rule A., Grotsky H., Janowitz H.D., Glade P.: In vitro migration of leucocytes in the presence of meconium antigen in patients with inflammatory bowel disease and cancer of the colon (Abstr.) Gastroent. 62, 817 (1972)
- 475) Svartz N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. B. Therapeutic results in ulcerative colitis Acta med.Scand. 110, 577 (1942)

- 476) Tabagchali S., O'Donoghue D.P., Bettelheim K.A.: *Escherichia coli* antibodies in patients with inflammatory bowel disease
Gut 19, 108 (1978)
- 477) Talstad I., Gjone E.: The disease activity of ulcerative colitis and Crohn's disease
Scand.J., Gastroent. 11, 403 (1976)
- 478) Taub R.N., Sachar D., Janowitz H., Siltzbach L.E.: Induction of granulomas in mice by inoculation of tissue homogenates from patients with inflammatory bowel disease and sarcoidosis
Ann.N.Y.Acad.Sci. 278, 560 (1976)
- 479) Taub R.N., Sachar D.B., Siltzbach L.E., Janowitz H.D.: Transmission of ileitis and sarcoid granulomas to mice
Trans.Assoc.Am.Phys. 87, 219 (1974)
- 480) Tedesco F.J.: Ampicillin-associated diarrhoea - a prospective study
Am.J.Dig.Dis. 20, 295 (1975)
- 481) Terry W.D., Henkart P.A., Coligan J.E., Todd C.W.: Carcinoembryonic antigen: characterization and clinical application
Transplant.Rev. 20, 100 (1974)
- 482) Thayer W.R.jr.: Crohn's disease (regional enteritis): a look at the last four years
Scand.J.Gastroent. 6, 165 (1970)
- 483) Thayer W.R.jr., Brown M., Sangree M.H., Hersh T.: *Escherichia coli* O:14 and colon hemagglutinating antibodies in inflammatory bowel disease
Gastroent. 57, 311 (1969)
- 484) Thiele K.G.: Behandlung der Enteritis regionalis Crohn mit Azathioprin
Dtsch.med.Wschr. 98, 1270 (1973)

- 485) Thomas L.: Circulating antibodies and human disease
N.Engl.J.Med. 270, 1157 (1964)
- 486) Thomas P., Seaton A., Edwards J.:
Respiratory disease due to sulphasalazine
Clin.Allergy 4, 41 (1974)
- 487) Thompson D.M.P., Krupey J., Freedman S.O., Gold P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system
Proc.Nat.Acad.Sci. 64, 161 (1969)
- 488) Thompson H.: Activity of Crohn's disease in the bypassed rectum
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 26, 1976
- 489) Thompson H.: Malignancy in Crohn's disease
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica 146, 1976
- 490) Thompson W.C., Gillies R.R., Silver H.K., Shuster J., Freedman S.O., Gold P.: Carcinoembryonic antigen and alpha-1-fetoprotein in ulcerative colitis and regional enteritis
Canad.med.Ass.J. 110, 775 (1974)
- 491) Thorn G.W., Adams R.D., Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G.: Crohn's disease
in: Harrison's principles of internal medicine, 1538, 1977
- 492) Trafford J.A.P., McLaren D.M., Lillicrap D.A., Barnes R.D.S., Houston J.C.: Ampicillin - a broad-spectrum penicillin
Lancet 1, 987 (1962)
- 493) Truelove S.C.: Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium
Brit.med.J. 2, 1072 (1958)

- 494) Truelove S.C.: Ulcerative colitis provoked by milk
Brit.med.J. 1, 154 (1961)
- 495) Truelove S.C.: Steroids in the management of disease of the gut
Practitioner 206, 26 (1971)
- 496) Truelove S.C., Jewell D.P.: Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis
Lancet 1, 1067 (1974)
- 497) Truelove S.C., Watkinson G., Draper G.: Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis
Brit.med.J. 2, 1708 (1962)
- 498) Truelove S.C., Witts L.I.: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial
Brit.med.J. 2, 1041 (1955)
- 499) Truelove S.C., Witts L.I.: Cortisone and corticotrophin therapy in ulcerative colitis
Brit.med.J. 1, 387 (1959)
- 500) Tumen H.J.: The drug therapy of ulcerative colitis and of Crohn's disease
Semin.Drug Treat. 3, 339 (1974)
- 501) Turner M.D., Kleinman M.S., Thayer W.: Serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with chronic inflammatory bowel disease
Digestion 9, 116 (1973)
- 502) Tyers G.F.O., Steiger E., Dudrick S.J.: Adenocarcinoma of the small intestine and other malignant tumors complicating regional enteritis: case report and review of the literature
Ann.Surg. 169, 510 (1969)

- 503) Ursing B., Kamme C.: Metronidazole for Crohn's disease
Lancet 1, 775 (1975)
- 504) Valdes-Dapena A., Rudolph J., Hidayat A., Roth J.L.A., Laucks R.B.: Adenocarcinoma of the small bowel in association with regional enteritis. Four new cases
Cancer 37, 2938 (1976)
- 505) Van Hees P.A., Van Elferen L., Margry R., Van Rossum J.M., Van Tongeren J.H.: Factors that may influence the effect of Salazopyrin in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 175, 1976
- 506) Van Tongeren J.H., Eekhout A.L.: Criteria to assess the severity of Crohn's disease and the effect of treatment
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 153, 1976
- 507) Van Tongeren J.H., Eekhout A.L.: Salazopyrin in Crohn's disease: a retrospective study
in: The management of Crohn's disease, Excerpta medica, 183, 1976
- 508) Vince A., Dyer N.N., O'Grady F.W., Dawson A.M.: Bacteriologic studies in Crohn's disease
J.Med.Microbiol. 5, 219 (1972)
- 509) Vorberg G.: Effektive Behandlungsmöglichkeit broncho-pulmonaler Erkrankungen einschließlich des bronchitischen Syndroms mit Broncho-Binotal
Med.Welt 24, 1140 (1973)
- 510) Wacha H., Stix H.: Zur aktuellen Resistenzsituation an einer Chirurgischen und einer Urologischen Klinik
Fortschr.Med. 94, 649 (1976)
- 511) Waisbren B.A.: Bacteremia due to gram-negative bacilli other than salmonella. A clinical and therapeutic study
Arch.Intern.Med. 88, 467 (1951)

- 512) Walker J., Greaves N.: Delayed hypersensitivity and lymphocyte transformation in Crohn's disease and proctocolitis (Abstr.)
Gut 10, 414 (1969)
- 513) Walker W.A., Isselbacher K.J.: Uptake and transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders
Gastroent. 67, 531 (1974)
- 514) Walker W.A., Isselbacher K.J., Bloch K.J.: Intestinal uptake of macromolecules: effect of oral immunization
Science 177, 608 (1974)
- 515) Wallensten St., Persson S.: Azathioprine therapy for Crohn's disease
Acta Chir.Scand. 138, 521 (1972)
- 516) Walter, Heilmeyer: Antibiotika-Fibel
Georg-Thieme-Verlag, 3.Auflage, 151 (1969)
- 517) Ward M.: The pathogenesis of Crohn's disease
Lancet 2, 903 (1977)
- 518) Ward M., Eastwood M.A.: Serum complements C3 and C4 in inflammatory bowel disease (Abstr.)
Gut 15, 835 (1974)
- 519) Warren S., Sommers S.C.: Cicatrizing enteritis (regional ileitis) as a pathologic entity
Am.J.Pathol. 24, 475 (1948)
- 520) Watkinson G.: Treatment of ulcerative colitis with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium
Brit.med.J. 2, 1077 (1958)
- 521) Watson D.W.: Immune responses and the gut
Gastroent. 56, 944 (1969)

- 522) Watson D.W., Quingley A., Bolt R.J.: The cytotoxicity of circulating lymphocytes from ulcerative colitis patients for human colon epithelial cells: disease specificity and relationship to disease activity
Gastroent. 50, 886 (1966)
- 523) Watson D.W., Quingley A., Bolt R.J.: Effects of lymphocytes from patients with ulcerative colitis on human adult colon epithelial cells
Gastroent. 51, 985 (1966)
- 524) Watson W.C., Bukowsky M.: Azathioprine in management of Crohn's disease: a randomized cross-over study (Abstr.)
Gastroent. 66, 796 (1971)
- 525) Watts J., Marcus R.: Experimental ulcerative disease of the colon in animals
Gut 14, 506 (1973)
- 526) Waye J.D., Lithgow C.: Small bowel perforation in regional enteritis
Gastroent. 53, 625 (1967)
- 527) Weeke B., Bendixen G.: Serum immunoglobulins and organ specific cellular hypersensitivity in ulcerative colitis and Crohn's disease
Acta med.Scand. 186, 87 (1969)
- 528) Weeke B., Jarnum S.: Serum concentrations of 19 serum proteins in Crohn's disease and ulcerative colitis
Gut 12, 297 (1971)
- 529) Weingärtner L., Patsch R., Weigel W., Müller R.: Ampicillin - ein halbsynthetisches Penicillin - in Schwangerschaft, Neu- und Frühgeborenenperiode
Monatsschr.Kind.Heilk. 116, 63 (1968)
- 530) Wells C.: Ulcerative colitis and Crohn's disease
Ann.Roy.Coll.Surg. 11, 105 (1952)

- 531) Wenckert A., Kristensen M., Eklund A.E., Barany F., Jarnum S., Worning H., Folkenborg O., Holtz A., Bonnevie O., Riis P.: The long-term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in primarily resected patients with Crohn's disease. A controlled double-blind trial
Scand.J.Gastroent. 13, 161 (1978)
- 532) West B., Lendrum R., Hill M.J., Walker G.: Effects of sulphasalazine (Salazopyrin) on faecal flora in patients with inflammatory bowel disease
Gut 15, 960 (1974)
- 533) Westenfelder M., Galanos C., Madsen P.O.: Experimental lipid A induced nephritis in the dog
Invest.Urol. 12, 337 (1975)
- 534) Westenfelder M., Galanos C., Withoft A., Marget W.: Lipoid-A-Antikörper-Titer, ihre Bedeutung in der Pathogenese der chronischen Pyelonephritis
Verh.Dtsch.Ges.Urologie, Springer-Verlag, 322 (1976)
- 535) Westenfelder M., Galanos C., Withöft A., Lang G.: Vorkommen, Bedeutung und klinische Konsequenz der Lipoid-A-Antikörpertiter bei Patienten mit Harnweginfekt
Infection 5, 144 (1977)
- 536) Westphal O.: Bacterial endotoxins. The second Carl Prausnitz memorial lecture
Transact.Coll.Int.Allerg., 10.Symposion Copenhagen (1974)
Int.Archs.Allergy appl.Immunol. 49, 1 (1975)
- 537) Westphal O., Lüderitz O.: Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien
Angew.Chemie 66, 407 (1954)
- 538) Weuta H.: Das Ampicillin-Exanthem - Bericht über eine klinische Erfassungsaktion
Arzneimittel-Forschung 22, 1300 (1972)

- 539) Wheedon D.D., Shorter R.G., Ilstrup D.M.:
Crohn's disease and cancer
N.Engl.J.Med. 289, 1099 (1973)
- 540) Whittington P.F., Barnes H.V., Bayless T.M.:
Medical management of Crohn's disease in
adolescence
Gastroent. 72, 1338 (1977)
- 541) Wight D.G.D., Gazet J.C.: Carcinoembryonic
antigen levels in inflammatory disease of
the large bowel
Proc.Roy.Soc.Med. 65, 967 (1972)
- 542) Williams R.C., Gibbons R.J.: Inhibition of
bacterial adherence by secretory immunoglo-
bulin A: a mechanism of antigen disposal
Science 177, 697 (1972)
- 543) Willoughby J.M.T., Kumar P.J., Beckett J.,
Dawson A.M.: Controlled trial of Azathioprine
in Crohn's disease
Lancet 1, 944 (1971)
- 544) Wilson J.D., Pang G.T., Bagoley D.M.: A diffe-
rential effect of prednisone on human T and B
lymphocytes
Int.Res.Commun.Sys. 2, 1690 (1974)
- 545) Winkelman E.J., Brown C.H.: Nitrogen mustard in
the treatment of chronic ulcerative colitis and
regional enteritis
Cleveland Clin.Quart. 32, 165 (1965)
- 546) Wisch N., Korelitz I.B.: Immunosuppressive therapy
for ulcerative colitis, ileitis and granulomatous
colitis
Surg.Clinics North Am. 52, 961 (1972)
- 547) Wright R., Truelove S.C.: Autoimmune reactions
in ulcerative colitis
Gut 7, 32 (1966)
- 548) Wolff S.M., Bennett J.V.: Gram-negative-rod bacteremia
N.Engl.J.Med. 291, 733 (1974)

- 549) Wyatt A.P.: Regional enteritis leading to carcinoma of the small bowel
Gut 10, 924 (1969)
- 550) Zamchek N.: Immunological diagnosis and prognosis of digestive tract cancer: some clinical considerations
Ann.Immunol. (Inst.Pasteur) 124C, 635 (1973)
- 551) Zamchek N., Moore T.L.: Ulcerative colitis/colon cancer: immunologically linked disorder
New Engl.J.Med. 287, 43 (1972)
- 552) Zamchek N., Moore T.L., Dhar P., Kupchik H.: Immunologic diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer: carcinoembryonic antigens
N.Engl.J.Med. 286, 83 (1972)

8. Lebenslauf

Am 19. Januar 1954 wurde ich als Tochter des Diplom-Chemikers Dr. Willy Pfaff und seiner Ehefrau Barbara, geb. Rauch, in Rosenheim, Obb. geboren. Ich besuchte von 1960 bis 1964 die Volksschule in Oberaudorf/Inn und von 1964 bis 1970 das Karolinengymnasium in Rosenheim. 1970 trat ich in das Landschulheim Kempffenhausen am Starnberger See ein und legte dort 1973 die Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin. Nach dem Sommersemester 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, 1976 den 1. Teil und nach dem Wintersemester 1978/79 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung ab. Im Wintersemester 1979 befinde ich mich im 9. klinischen Semester. Den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung werde ich im Mai 1980 abgelegt haben.

